

Aus der Abteilung für Andrologie und Künstliche Besamung an
der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Vorstand: Professor Dr.W.Leidl

DER EINFLUSS VON FSH AUF DAS WACHSTUM DER TUBULI
SEMINIFERI BEI DER PRÄPUBERTÄREN RATTE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

von

Mechthild Grägel

aus

Laupheim

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. E. Dahme

Referent: Prof. Dr. W. Leidl

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. H.-G. Liebich



Tag der Promotion: 26. Juli 1974

GLIEDERUNG

Seite

1.	EINLEITUNG	1
2.	LITERATUR	2
2.1.	Die Tubuli seminiferi bei der männlichen Ratte	2
2.1.1.	Entwicklung und Aufbau vom Fötalstadium bis zum Eintritt der Geschlechtsreife	2
2.1.2.	Die Tubuli seminiferi nach der Pubertät	4
2.2.	Entwicklung und Ablauf der Spermatogenese bei der Ratte	4
2.3.	Hormonale Steuerung des männlichen Genitale	5
2.3.1.	Biologische Verfahren zum Nachweis der Wir- kung von gonadotropen Hormonen	6
2.3.2.	Einfluß von Gonadotropinen und Sexualhormonen beim prämaturen Tier	7
2.3.2.1.	Zelluläre Bestandteile des Hodenparenchyms	7
2.3.2.2.	Entwicklung und Wachstum der Tubuli seminiferi	14
2.3.3.	Einfluß von Gonadotropinen und Sexualhormonen beim erwachsenen Tier	16
2.3.3.1.	Zelluläre Bestandteile des Hodenparenchyms	16
2.3.3.2.	Entwicklung und Wachstum der Tubuli seminiferi	22
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN	24
3.1.	Material und Methodik	24
3.1.1.	Präparate und Versuchsanordnung	24
3.1.2.	Berechnung der Tubuluslänge	28
3.1.3.	Statistik	29
3.2.	Ergebnisse	30
3.2.1.	Körpergewicht	30

3.2.2.	Hodengewicht	33
3.2.3.	Gewicht der ventralen Prostata	35
3.2.4.	Gewicht der Samenblasen	38
3.2.5.	Interstitium	41
3.2.5.1.	Gewicht	41
3.2.5.2.	Histologie	41
3.2.6.	Germinativum	44
3.2.6.1.	Gewicht	44
3.2.6.2.	Histologie	47
3.2.7.	Tubulusdurchmesser	48
3.2.8.	Tubuluslänge	51
4.	DISKUSSION	56
4.1.	Körpergewicht	57
4.2.	Hodengewicht	57
4.3.	Gewicht der akzessorischen Geschlechtsdrüsen	59
4.4.	Interstitium	61
4.5.	Germinativum	62
4.6.	Wachstum der Tubuli seminiferi	64
5.	ZUSAMMENFASSUNG	66
6.	PHOTOGRAPHISCHE ABBILDUNGEN	70
7.	LITERATURVERZEICHNIS	77

1. EINLEITUNG

Die Untersuchungen über die direkten und indirekten Wirkungen der Gonadotropine beim männlichen Tier in morphologischer Sicht haben sich bisher meist nur auf die Entwicklung der Spermatogenese und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen erstreckt. Hinweise auf die Effekte von FSH und LH auf das Wachstum der Tubuli seminiferi sind zum Beispiel nur vereinzelt zu finden.

Die Hauptschwierigkeit des Nachweises spezifischer Funktionen dieser Hormone liegt besonders darin, daß eine völlige Trennung der hypophysären Gonadotropine bis heute nicht gelungen ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Effekt von FSH auf die Entwicklung der Samenkanälchen bei der präpubertären Ratte überprüft. Um unerwünschte Nebenwirkungen durch eine eventuelle LH-Kontamination der FSH-Präparate zu vermeiden, wurde Anti-LH-Serum verwendet.

2. LITERATUR

2.1. Die Tubuli seminiferi bei der männlichen Ratte

2.1.1. Entwicklung vom Fötalstadium bis zum Eintritt der Geschlechtsreife

Die eingehendste Beschreibung der Hodenentwicklung bei der Ratte liegt von CLERMONT und HUCKINS (1961) vor. Demnach ist die Differenzierung der Gonaden in männliche und weibliche auf mikroskopischem Wege vom 17. fötalen Tag an möglich. Zu diesem Zeitpunkt hat das Organ eine schmale, sichelförmige Gestalt und liegt medial des Mesonephron. Im Inneren sind die Keimstränge eingebettet. Sie besitzen eine einfache, gebogene Form. Man unterscheidet dabei periphere und zentrale Stränge. Die peripher gelegenen Keimstränge bilden einen elliptischen, direkt unter der Tunica albuginea gelagerten Bogen und gehen mit ihren beiden Schenkeln eine Anastomose mit dem Rete testis ein. Die inneren Stränge sind der Lage entsprechend enger gebogen als die äußeren und münden ebenfalls mit den beiden Enden im Rete testis. Alle diese Stränge liegen nebeneinander parallel zur Längsachse des Hodens. Ihre durchschnittliche Länge beträgt etwa 1,09 mm.

Am 19. fötalen Tag nimmt der Hoden eine kugelhähnliche Gestalt an. Die Bogen der Keimstränge werden nun leicht wellig und bilden Schleifen. Ihre ursprünglich parallele Anordnung verliert sich allmählich. Das Längenwachstum der Keimstränge hat bereits eingesetzt. Ihre Gesamtlänge hat zu diesem Zeitpunkt um etwa 80 % zugenommen.

Am Tage der Geburt hat der Hoden fast die Kugelform erreicht. Die Keimstränge bilden nun jeder für sich ca. neunzig kleine Windungen. Die Gesamtstruktur läßt äußere und innere Stränge erkennen, die sich vom Rete testis aus in das Organinnere

hineinfächern. Die äußeren Keimstränge sind sehr dicht gepackt, während die inneren durch lockeres Bindegewebe zusammengehalten werden. Ihre Länge beträgt im Durchschnitt fast das Achtfache des Wertes vom 17. fötalen Tag.

Bis zum 12. Lebenstag nehmen die Keimstränge weiter, auf etwa das Vierfache, zu. Die im kranialen Bereich gelegenen Stränge wachsen in Richtung der Tunica albuginea, während die kaudalen sich mehr nach dem inneren Raum richten. Die Keimstränge werden nunmehr als Tubuli bezeichnet, da sie bereits die Andeutung eines Lumens besitzen. Der Hoden hat in diesem Abschnitt schon ein Fünftel seiner endgültigen Größe erreicht.

Bis zum Eintritt der Geschlechtsreife, also im Alter von ca. 50 Tagen, haben die Tubuli um ein Vielfaches an Länge zugenommen. Dadurch kommt es zu einer fortschreitenden Schlängelung. Die durchschnittliche Länge eines Tubulus liegt nun bei 320 mm, das entspricht etwa der 300fachen Länge vom 17. Fötaltag.

Soweit die Ausführungen von CLERMONT und HUCKINS (1961) über die Entwicklung der Tubuli seminiferi bei der Ratte.

Der Tubulusdurchmesser verändert sich vom 1. zum 30. Lebenstag der Ratte nur wenig. Kurz vor Beginn der Pubertät tritt eine erhebliche Vergrößerung des Durchmessers ein. Die auf das Alter bezogenen Wachstumskurve des Durchmessers nähert sich asymptotisch seinem maximalen Wert, der bei allen Warmblütern bei 250 - 260 μ liegt (BASCOM und OSTERUD, 1925, 1927; BEAUMONT und MANDL, 1963). Generell wird dem Tubulusdurchmesser eine kleinere Variabilität zugeschrieben als der Tubuluslänge (WIDMAYER, 1963). Nach NISHIKAWA (1959) hat der Durchmesser dann seinen endgültigen Wert erreicht, wenn das Körpergewicht den der Pubertät entsprechenden Betrag hat.

2.1.2. Die Tubuli seminiferi nach der Pubertät

Für einige Spezies ist ein Tubuluslängenwachstum nach der Pubertät nachgewiesen. CURTIS (1918) vermutet, daß die Zunahme der Tubuluslänge bei der Maus vom Ende der Tubuli recti ausgeht. Beim Hund hingegen hat das Längenwachstum seinen Ursprung offenbar im distalen Teil der Tubuli. Beim Bullen ist noch nach der Geschlechtsreife, die mit 8 bis 10 Monaten eintritt, eine Gewichtszunahme der Hoden bis zum Alter von 2-3 Jahren beschrieben (ATTAL und COUROT, 1963; OSMAN und ZAKI, 1965) und von PODANY (1966) und OSMAN (1970) bis zum Alter von etwa 8 Jahren nachgewiesen worden. Ein Gewichtszuwachs der Hoden resultiert aus einer Vermehrung aller Gewebsteile des Hodenparenchyms, wie STOLLA und LEIDL (1971) aus ihren Untersuchungen an Bullenhoden ableiten. Analoge Ergebnisse erhält COUROT (1971) beim Schafbock. Für die intakte Ratte waren Angaben über das Längenwachstum der Hodentubuli nach der Pubertät nicht auffindbar.

2.2. Entwicklung und Ablauf der Spermatogenese bei der Ratte

Die Entwicklung des germinativen Epithels bei der Ratte läßt sich in zwei große Etappen, die sogenannte Prä-spermatogenese und die Spermatogenese, einteilen (HILSCHER und MAKOSKY, 1967; HILSCHER, 1970; HILSCHER et al., 1972). Unter Prä-spermatogenese versteht man die Vorgänge im Samenepithel, die sich zwischen dem 14. Fötaltag und dem 5. Lebenstag abspielen. Eine Proliferation der Gonozyten findet bis zum 18. fötalen Tag statt. Fünf Tage post natum wird eine weitere Vermehrungsphase dieser Zellen durchlaufen (NOVI und SABA, 1968; HILSCHER et al., 1972). Hiermit endet die Prä-spermatogenese. Mit der Bildung der

A-Spermatogonien, den Tochterzellen der Gonozyten, beginnt die Spermatogenese. Das "Stammzellenreservoir" wird durch die ständige Proliferation der A-Spermatogonien gebildet (HILSCHER et al., 1972). Die aus den Teilungen der A-Spermatogonien hervorgehenden Intermediär- und B-Spermatogonien nehmen bis zum 12. Lebenstag in ihrer Anzahl zu. Man erkennt dann die ersten leptotänen, zygotänen und am 15. Lebenstag die pachytänen Spermatozyten. Am 23. Lebenstag sind Reifeteilungen und Spermatozyten und vereinzelt auch schon junge Spermatiden zu sehen. Am 35. Lebenstag haben die Spermatiden die elongierte Form angenommen. Die Stützzellen sind zu diesem Zeitpunkt zu den Sertolizellen ausgereift und teilen sich nicht weiter. Am 48. Lebenstag sind die ersten reifen Spermien im Lumen zu beobachten (HILSCHER und MAKOSKY, 1967).

Die Spermatogenese wickelt sich in zeitlich streng geregelten Gesetzmäßigkeiten ab (LEIDL, 1968). Der Keimepithelzyklus dauert bei der Ratte etwa 13 Tage (CLERMONT und HARVEY, 1965; HUCKINS, 1965; HILSCHER und HILSCHER, 1969). Dieser Zyklus läßt sich nach LEBLOND und CLERMONT (1952) in 14 Phasen einteilen.

2.3. Hormonale Steuerung des männlichen Genitale

Entwicklung und Funktion des männlichen Genitale werden durch die Gonadotropine und die Androgene gesteuert. Bei den Gonadotropinen unterscheidet man der Herkunft nach hypophysäre und extrahypophysäre voneinander. Zu den hypophysären, gonadotropen Hormonen zählen FSH (Follicle Stimulating Hormone), LH (Luteinizing Hormone) und für die Ratte auch LTH (Luteotropic Hormone). Als extrahypophysäre Gonadotropine sind u. a. HCG (Human Chorionic Gonadotropine) und PMS (G) (Pregnant Mare

Serum Gonadotropine) bekannt. HCG besitzt eine LH-ähnliche Eigenschaft, wohingegen PMS Wirkungen zeigt, die den FSH-Effekten sehr nahe kommen (HALL, 1970).

Die ausschlaggebenden Hormone für die Entwicklung des männlichen Genitale sind FSH und LH. In der Entwicklung und Erhaltung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und der sekundären, männlichen Geschlechtsmerkmale spielen die Androgene eine unumstrittene Rolle. Der Hauptvertreter dieser Hormongruppe ist das Testosteron, dessen Bildung in den Leydigzellen nach heutiger Ansicht fast ausschließlich durch LH stimuliert wird (HALL, 1970).

Die Wirkung der Gonadotropine und der Sexualhormone ist in großem Maße vom Alter des Tieres abhängig. Es läßt sich sagen, daß das prämatüre Tier auf diese Hormone stärker reagiert als das mature (HALL, 1970; COURROT, 1971).

2.3.1. Biologische Verfahren zum Nachweis der Wirkung von gonadotropen Hormonen

Um die Effekte eines einzelnen Hormones festzustellen, sind bestimmte Versuchstechniken zur Ausschaltung anderer Hormone notwendig. Für die Gonadotropine bietet sich die Hypophysektomie an, wobei allerdings in Kauf genommen werden muß, daß eine ganze Reihe von Hormonen außer Funktion gesetzt wird. Durch die Substitution eines Gonadotropines nach der Hypophysektomie können die Ausfallerscheinungen behoben oder verhindert und so die Effekte dieses einen Hormones abgegrenzt werden. Diese Methode ist bereits von SIMPSON und EVANS (1946) eingesetzt worden. Sie hat sich bis heute durchgesetzt.

Über die Spezifität der Wirkung gonadotroper Hormone herrscht jedoch eine gewisse Unklarheit, weil derzeit, wie bereits erwähnt, noch keine reinen Präparate dieser

Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Um aber die Schwierigkeiten, die sich aus den LH-Verunreinigungen der FSH-Präparate ergeben, zu überwinden, kann zusätzlich Anti-LH-Serum verabreicht werden (LOHSTROH, et al., 1963).

Durch alleinige Anwendung von ALHS beim normalen Tier versucht man, das endogene LH wirkungslos und so die Effekte von FSH sichtbar zu machen (HAYASHIDA, 1963; QUADRI et al., 1966; SNOOK, 1968; LEIDL und HANSEL, 1973).

2.3.2. Einfluß von Gonadotropinen und Sexualhormonen beim prämaturen Tier

2.3.2.1. Zelluläre Bestandteile des Hodenparenchyms

Die FSH-Wirkung auf das Hodenparenchym aus morphologischer Sicht ist noch immer ein "Rätsel" (HALL, 1970).

Die frühen Versuche mit gonadotropinhaltigen Extrakten aus Hypophysengewebe oder aus Blutplasma geben keinen Hinweis auf die Einzelwirkung dieser Hormone (COREY, 1930). Diese Behandlung beschleunigt die Differenzierung der Gonaden in männliche oder weibliche bei Rattenföten. Post-natale Verabreichungen führen zu einer Vermehrung der Germinativzellen und offenbar auch der interstitiellen Zellen. Das bestätigt auch MOORE (1936) bei Versuchen mit Extrakten von Schafhypophysen. Zusätzlich beobachtet er eine gesteigerte Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. GREEP et al. (1936) beschreiben bei der prämaturen Ratte als FSH-Effekt eine deutliche Vergrößerung der Hoden mit einer gesteigerten Proliferation des germinativen Epithels. Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen bleiben unverändert.

FIGAROVA (1967) stellt bei der juvenilen Ratte schon 48 Stunden nach intraperitonealer FSH-Injektion eine geringgradige Vermehrung der A-Spermatogonien fest. Nach OKADA (1970) spielt FSH bei der Differenzierung und Vermehrung

der Gonozyten bei der juvenilen Ratte keine Rolle, auch kann der Eintritt der Geschlechtsreife hiermit nicht rascher erreicht werden. Nach Meinung des Autors beeinflusst FSH die Stützzellen nicht. DAVIES (1970) stellt bei der juvenilen Maus nach FSH-Gabe eine Stimulierung des Stoffwechsels der Sertolizellen fest. Wenn die spermatogenetischen Vorgänge durch Clomiphen zum Stagnieren gebracht werden, hat FSH bei der Ratte keinen Effekt auf die Proliferation des Samenepithels (KALRA und PRASAD, 1967). Beim Lamm führt eine 5tägige Zufuhr von FSH zu einer erhöhten Stoffwechselaktivität der Sertolizellvorläufer. Der Ablauf der Spermatogenese bleibt dabei unverändert (COURROT, 1962). Beim präpubertären Rhesusaffen tritt nach FSH-Gabe eine Aktivierung des Stoffwechsels der Sertolizellen ein. Die Wirkungslosigkeit auf Samenblasen und Prostata läßt das Fehlen einer Androgenstimulation vermuten (KAR et al., 1966).

PMS, das eine FSH-ähnliche Wirkung hat, verursacht bei manchen Spezies eine vorzeitige Differenzierung der Spermatiden (HALL, 1970). Es zeigt aber auch eine Stimulierung der Androgensekretion, was an einer Zunahme des Stoffwechsels der Leydigzellen und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen ersichtlich wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Cyproteronacetat, einem "Antiandrogen", bleiben die Samenblasen und die Prostata unverändert, das Interstitium ist jedoch hypertrophisch (NEUMANN et al., 1968). Die Proliferation des Germinativums ist spärlich. Reife Spermatiden treten nicht auf.

Nach HALL (1970) wirkt LH auf Samenblasen, Prostata und auf die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale indirekt über die Stimulierung der Androgensekretion. Es besteht die Möglichkeit, daß auch FSH bei der Ratte einen geringgradigen Einfluss auf die Testosteronsekretion hat

(LOHSTROH, 1969). LH löst bei der jugendlichen Ratte eine Vergrößerung der Hoden aus, die durch eine starke Hypertrophie des Interstitiums bedingt ist. Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen weisen dabei eine ausgeprägte sekretorische Funktion auf (GREEP et al., 1936; WOODS und SIMPSON, 1961). Dies bestätigt COURROT (1971) auch beim Lamm. Nach OKADA (1970) ist LH bei der Ratte nur für die Stimulierung der Leydigzellen verantwortlich. Anscheinend sind bei der LH-Wirkung auch Speziesunterschiede zu beobachten, da beim präpubertären Rhesusaffen (KAR et al., 1966) nach LH eine Vermehrung der Spermatogonien und der mitotischen Teilungsformen festgestellt wird und keine Veränderung des Interstitiums eintritt.

Gegenüber Testosteron besteht bei der Ratte schon ab dem 10. Lebenstag ein großes Reaktionsvermögen. Mit hohen Dosierungen kann innerhalb weniger Tage eine Verdopplung des Hodengewichtes hervorgerufen werden. Nach BAHNER und SCHWARZ (1959) ist es so möglich, die Ausreifung der Spermatiden um einige Tage vorzuverlegen. Im Gegensatz dazu berichten CLERMONT und HARVEY (1965), daß die Entwicklung der Spermatogenese auf hormonalem Wege nicht zu beschleunigen ist.

Hohe Testosteronmengen führen bei der Ratte zu einer Atrophie des Interstitiums, gleichzeitig nehmen die akzessorischen Geschlechtsdrüsen an Gewicht und Sekretionsbildung zu (YASUDA und JOHNSON, 1965). Die kombinierte Anwendung von Testosteron und LH wirkt sich auf das intertubuläre Gewebe nicht aus (YASUDA und JOHNSON, 1965).

Die Ausschaltung des endogenen LH durch ALHS führt bei der jugendlichen Ratte bereits nach neuntägiger Anwendung zu einer Verminderung des testikulären Gewebes um 80 % (HAYASHIDA, 1963). Es wird eine Stagnierung der spermatogenetischen Vorgänge beschrieben, die zum Teil auf die

unphysiologische Temperatur zurückgeführt wird , da die Gonaden im Verlauf des Versuches wieder in den Inguinalbereich zurückgewandert sind. Die Stützzellen zeigen keine morphologischen Veränderungen. Das Interstitium ist hochgradig atrophisch.

ODELL et al., (1973) setzen sich mit der entwicklungsabhängigen, wechselnden Sensibilität der jugendlichen Ratte gegenüber FSH und LH auseinander. Sie stellen bei der Testung der gonadalen Empfindlichkeit auf diese Hormone am hypophysektomierten Tier fest, daß FSH "mit fortschreitendem Alter eine Empfindlichkeit auf LH induziert". Das bedeutet, daß die hohe Reaktionsfähigkeit auf FSH gegen Ende der Pubertät langsam abklingt und daß dafür der LH-Effekt stärker wird. In Übereinstimmung hiermit sind die Beobachtungen von QJEDA und RAMIREZ (1972) sowie von MIYACHI et al.. (1973) zu bringen (Abb. 1). Danach hat der FSH-Spiegel im Blutplasma bei der Ratte um den 35. Lebenstag, also mitten in der präpuberalen Phase, ein Maximum und fällt bis zum Eintritt der Geschlechtsreife um 50 % ab. Der LH-Spiegel im Blutplasma hingegen steigt ab dem 20. Lebenstag stetig an und erreicht erst gegen Ende der Pubertät seinen endgültigen Stand. Der Testosteronspiegel wächst vom 10. Lebenstag an (MIYACHI et al., 1973).

Plasmaspiegel
ng/ml

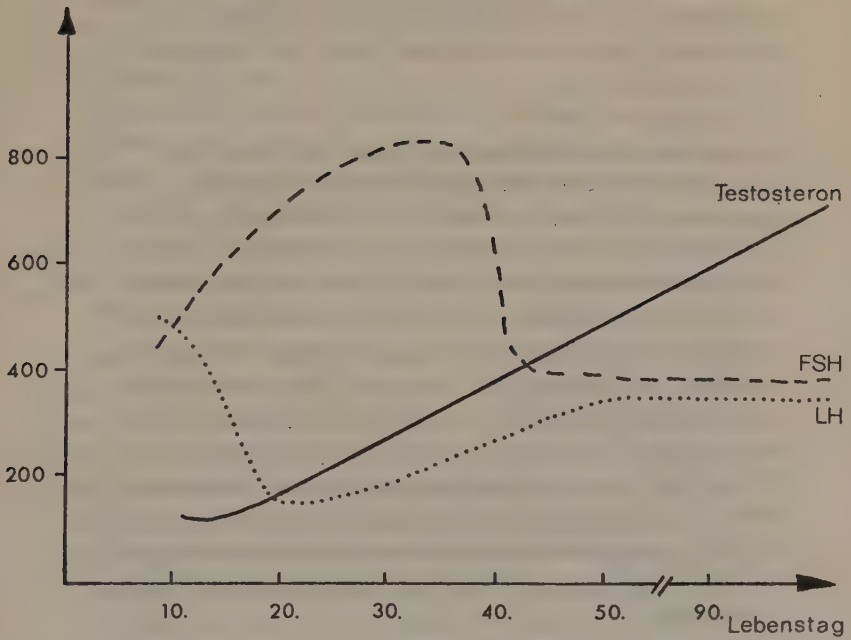


Abb. 1: Der Verlauf des FSH-, LH- und Testosteronspiegels im Blutplasma in Abhängigkeit vom Alter bei der männlichen Ratte (Modifiziert nach OJEDA und RAMIREZ, 1972; MIYACHI et al., 1973).

Bisher wurden die Wirkungen von Hormonen bei intakten Tieren geschildert. Diese Methode läßt es wegen des komplexen Wirkungsmechanismus nicht zu, eine definitive Aussage über die Einzelwirkung eines Hormones zu machen. Seit der Bearbeitung dieses Problems versucht man, diese Schwierigkeiten durch die Hypophysektomie zu umgehen.

Wenige Tage nach der Hypophysektomie der prämaternen Ratte tritt eine Regression des gesamten Genitalapparates ein, die in einer Gewichtsverminderung der Hoden sowie der akzessorischen Geschlechtsdrüsen und in einer Stagnation der Spermatogenese sichtbar wird. Transplantationen von Hypophysengewebe ermöglichen es, die zum Stillstand gekommene Spermatogenese wieder anzuregen. Das Normalgewicht der Hoden kann damit wieder erreicht und auch erhalten werden (SMITH, 1930). Die Wirkung des FSH besteht bei der hypophysektomierten Ratte in einer Gewichtszunahme der Gonaden sowie einer gesteigerten Proliferation des Germinativums bis zur Bildung junger Spermatiden. Dabei bleiben Wachstum und Sekretion der akzessorischen Geschlechtsdrüsen unbeeinflusst (GREEP et al., 1936).

ORTAVANT et al., (1969) beschreiben bei der jugendlichen Ratte eine außerordentliche Empfindlichkeit gegenüber FSH. Mit diesem Hormon kann bei unmittelbarer Substitution nach Entfernung der Hypophyse eine Regression der Gonaden verhindert werden. Dabei wird die Rückbildung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen aber nicht vermieden. Eine LH-Gabe hat für die Erhaltung des Hodengewichtes nicht denselben Wirkungsgrad. Eine spezifische Wirkung von FSH auf die Proliferation des Germinativums stellen die

Versuche von DEBELJUK et al. (1973) dar. Demnach verursacht die Transplantation von Gewebematerial aus Hypophysenvorderlappen bei der hypophysektomierten Ratte die Erhaltung der Spermatogenese. Zusätzlich verabreichtes FSH bewirkt eine Vermehrung der Germinativzellen.

Auf intratestikuläre FSH-Injektionen reagiert die Ratte dosisabhängig mit einer deutlichen Zunahme des Hodengewichtes, der Germinativzellen und der Sertolizellen (MURPHY, 1965). Diese Wirkung von FSH auf die Sertolizellen ist nach DAVIES (1970) bei der Maus nicht gesichert. Er beschreibt aber eine Stimulierung der Stoffwechselvorgänge dieser Zellen. Dies bestätigt COURROT (1962) auch beim hypophysektomierten Lamm.

Beim hypophysektomierten Lamm tritt nach der Behandlung mit Extrakten aus Hypophysenvorderlappen oder mit kombinierter FSH-LH-Applikation nach 5 Tagen schon eine Gewichtszunahme des Hodens um 100 % ein. Dieses Wachstum beruht auf einer Zunahme der Germinativ- und der Stützzellen (COURROT, 1965). Unter den Verhältnissen der Hypophysektomie besteht beim Lamm und bei der Ratte hinsichtlich der FSH-Sensibilität ein deutlicher Unterschied. Das Lamm reagiert auf LH wesentlich stärker als auf FSH. Dies wird in einer signifikanten Zunahme von Hodengewicht, Interstitium und Gewicht der akzessorischen Geschlechtsdrüsen deutlich. FSH hat diese statistisch gesicherten Effekte nicht (COURROT, 1971).

Beim jungen, hypophysektomierten Hahn wird nach FSH-Zufuhr ein Wachstum des Hodengewebes beobachtet (NALBANDOV et al., 1946). Ausführungen über die histologischen Einzelheiten bezüglich Germinativum und Interstitium werden nicht gemacht.

Nach Untersuchung der Wirkungen von Gonadotropinen auf Organkulturen von 4 Tage alten Rattenhoden wird von STEINBERGER (1964) angezweifelt, ob FSH in den ersten Abschnitten der Spermatogenese überhaupt notwendig ist. HCG- oder FSH-Zusatz zu den Kulturen führt lediglich zu der Bildung primitiver Formen von A-Spermatogonien. Ein deutlicher Fortschritt bis zum Pachytänstadium kann nur mit Beimengungen von Vitamin A, E oder C erfolgen.

Bei Kombination von Testosteron mit FSH treten additive Effekte ein, die bei der hypophysektomierten Ratte in gesteigerter Spermatogenese und vermehrtem Wachstum des Interstitiums zum Ausdruck kommen (SIMPSON, 1959; WOODS und SIMPSON, 1961). Testosteron und LH haben auf die Spermatogenese der Ratte eine graduell unterschiedliche Wirkung. Bei einer Applikation unmittelbar nach der Hypophysektomie erweist sich LH wirksamer als Testosteron. LH regt die Entwicklung der Spermatogenese bereits in sehr niedrigen Dosierungen an, wobei die akzessorischen Geschlechtsdrüsen nicht verändert werden. Testosteron dagegen muß, um einen Effekt auf das Germinaltum ausüben zu können, in sehr hohen Mengen gegeben werden, so daß gleichzeitig auch die Prostata und die Samenblasen schwerer werden (SIMPSON und EVANS, 1946).

2.3.2.2. Entwicklung und Wachstum der Tubuli seminiferi

Erste Hinweise auf Entwicklung und Wachstum der Tubuli seminiferi gibt COREY (1930). Er beschreibt eine Zunahme des Tubulusdurchmessers und der Tubuluslänge nach mehr-tägiger Zufuhr von Extrakten aus Hypophysengewebe. Über die Methodik seiner Auswertung der Tubuluslänge sind keine Angaben vorhanden. FIGAROVA (1967) weist bei der

juvenilen Ratte schon zwei Tage nach intraperitonealer Applikation ein Längenwachstum der Samenkanälchen ohne Veränderung des Tubulusdurchmessers nach. Das Hodengewicht bleibt gleich, weil der Zunahme des germinativen Gewebeanteils eine Abnahme des Interstitiums gegenübersteht. Aus den Ergebnissen von COURROT (1971) läßt sich ersehen, daß FSH beim hypophysektomierten Lamm ein signifikantes Tubuluslängenwachstum bewirkt. Hinsichtlich des Durchmessers erweist sich aber, daß hier LH einen stärkeren Effekt ausübt und FSH fast wirkungslos bleibt. Die hypophysektomierte Ratte weist hingegen nach einer FSH-Behandlung ein signifikantes Wachstum sowohl der Länge als auch des Durchmessers der Samenkanälchen auf (ORTAVANT et al., 1969).

Beim prämaturnen Zwergschwein wird nachgewiesen, daß Chlormadinonacetat die Längenentwicklung der Tubuli verzögert, wobei sich der Tubulusdurchmesser aber unbeeinflusst weiterentwickelt (LEIDL und VAUPEL, 1971). Die Ratte reagiert auf FSH bei gleichzeitiger antiandrogener Behandlung mit Cyproteronacetat mit einem Wachstum der Tubuluslänge (LEIDL und HANSEL, 1973). Cyproteronacetat allein beeinträchtigt diese Entwicklung in hohem Maße. LEIDL und HANSEL (1973) schließen bei dieser Behandlungsweise einen exogenen LH-Effekt auf die Tubuluslänge aus, da die LH-Kontamination des FSH-Präparates durch das Antiandrogen ausgeschaltet werden kann. Dies zeigt sich daran, daß die Samenblasen nicht an Gewicht zunehmen und somit eine Androgenstimulierung der Leydigzellen offensichtlich nicht gegeben ist. Auch zeigen frühere Beobachtungen an der hypophysektomierten Ratte (LEIDL et al.-), daß LH in kleinen Dosierungen keinen Einfluß auf das Längenwachstum der Samenkanälchen hat.

2.3.3. Einfluß von Gonadotropinen und Sexualhormonen beim erwachsenen Tier

2.3.3.1. Zelluläre Bestandteile des Hodenparenchyms

Die intakte, erwachsene Ratte spricht auf Gonadotropin-
gaben nicht so stark an wie das noch nicht geschlechts-
reife Individuum. Nach den Beobachtungen von HARVEY
(1966) reagieren normale, mature Ratten sowohl auf FSH
als auch auf LH mit erhöhtem Wachstum der Samenblasen
und der Prostata. Der Anstieg des Hodengewichtes ist
jedoch gering und zeigt zwischen einer LH- oder einer
FSH-Behandlung keine Unterschiede. Die quantitative
Untersuchung des Germinativums ergibt eine Vermehrung
der samenbildenden Zellen und der Sertolizellen, was
statistisch aber nicht nachweisbar ist (HARVEY, 1966).
Die Dauer der Spermatogenese ist durch Gonadotropine
nicht zu beeinflussen (HARVEY, 1966; CLERMONT und
HARVEY, 1965). Testosteron bewirkt bei der Ratte ein
verstärktes Hodenwachstum und eine erhebliche Stimu-
lierung der akzessorischen Geschlechtsdrüsen. Die
Sertolizellen zeigen eine erhöhte Stoffwechselaktivi-
tät. Gibt man zu Testosteron zusätzlich FSH, so tritt
eine größere, proliferative Aktivität des Germinativums
ein (HARVEY, 1966).

Die nach einer Hemikastration eintretende Hypertrophie
des Hodenparenchyms (LIANG und LIANG, 1970) wird durch
Gaben von Testosteron noch deutlicher, was sich in
einer Hodengewichtszunahme äußert. Im Gegensatz dazu
halten HOCHEREAU DE REVIERS et al. (1972) eine Hyper-
trophie nach Hemikastration jedoch nur dann für möglich,
wenn die Operation bereits in den ersten fünf Lebenssta-
gen erfolgt war.

Über Wirkungen der Gonadotropine und des Testosterons beim erwachsenen, hypophysektomierten Tier liegen widersprüchliche Meinungen vor. Dies resultiert zum Teil aus der unterschiedlichen Dauer der Hormonapplikation und den verschiedenen langen Intervallen zwischen Hypophysektomie und Beginn der Substitution. Eine gewisse Rolle wird auch den Zeitabschnitten zwischen Abschluß der Behandlung und der Tötung zukommen. Die Entfernung der Hypophyse führt bei der Ratte zu einer Depopulation des Germinativums und zu einer Atrophie des Interstitiums. Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen zeigen eine verminderte bzw. gänzlich aufgehobene sekretorische Funktion. Eine FSH- oder LH-Gabe unmittelbar nach der Hypophysektomie verhindert die Regression der Gonaden und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (WOODS und SIMPSON, 1961). Dabei läßt sich eine Dosisabhängigkeit beobachten. Spermatogenese und Interstitium können nur dann morphologisch und funktionell voll erhalten werden, wenn LH in sehr hohen Dosierungen verabreicht wird. Unter FSH allein atrophiert das Interstitium und die Wirkung auf die Proliferation des Germinativums hält nur kurze Zeit an. Die Anwendung beider Hormone gleichzeitig führt zu synergistischen Effekten. Läßt man nach der Hypophysektomie jedoch einige Zeit verstreichen, so beeinflußt eine LH-Applikation über zwei Wochen hinweg das germinative Epithel nur wenig. Das normale Hodengewicht kann so nicht mehr erreicht werden. Um eine Spermatidenbildung zu ermöglichen, muß zusätzlich FSH in großen Mengen und über einen langen Zeitraum gegeben werden (WOODS und SIMPSON, 1961). Übereinstimmend hiermit stehen die Beobachtungen von LOHSTROH (1963). Sie beobachtet die Wirkungslosigkeit einer LH-Behandlung, wenn zwischen Hypophysektomie und Hormonsubstitution ein Zeit-

raum von mehreren Monaten vergangen ist. Nach ihrer Darstellung sind nur bei gleichzeitiger Anwendung von FSH meiotische Teilungen zu sehen. Die Autorin weist ferner darauf hin, daß verschiedene Rattenstämme auf Gonadotropine unterschiedlich reagieren. FSH kann bei der Sprague-Dawley Ratte die Androgensekretion stark anregen, was bei der Long-Evans Ratte hingegen nicht der Fall ist (LOHSTROH, 1969). HARVEY (1966) betont die Wichtigkeit der FSH- bzw. der LH-Dosierung für die Erhaltung der Gonaden nach der Hypophysektomie. Er findet sowohl nach FSH- als auch nach LH-Zufuhr eine Stimulierung der Leydigzellen, die mit dem Entwicklungszustand des Germinalivums korreliert. FSH erhöht im Gegensatz zu LH die Anzahl der Spermatozyten und der Spermatiden. Auf längere Zeit ist jedoch auch mit einer hohen Gonadotropindosis die Regression des Hodenparenchyms nicht zu vermeiden. Die Tubuli seminiferi atrophieren, was sich zunächst in einer Abnahme der Germinativzellen äußert. Das Epithel der Prostata zeigt aber noch 35 Tage nach der Hypophysektomie physiologische Verhältnisse, ohne daß eine Verabreichung von Gonadotropinen erfolgt war (HARVEY, 1966).

Eine Testosteronzufuhr direkt nach der Hypophysektomie vermag das Gewicht der Hoden und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen bei der Ratte noch im Normalbereich zu erhalten, nicht aber die Entwicklung aller Keimzellgenerationen. Unter Zusatz von FSH ist die Differenzierung von Spermatiden möglich (WOODS und SIMPSON, 1961). V. BERSWORDT-WALLRABE et al. (1968) beschreiben bei der hypophysektomierten Ratte nach FSH-Behandlung eine Kompensation des Gewichtsverlustes der Gonaden. Die Bildung von Spermatiden ist möglich. Das Interstitium ist atrophisch, es kann jedoch mit sehr hohen FSH-Mengen

stimuliert werden. Mit der FSH-Dosis steigt auch das Gewicht der akzessorischen Geschlechtsdrüsen an, was aber sicher auf die hohe LH-Kontaminierung des FSH-Präparates zurückgeführt werden muß.

Führt man Testosteron erst zwei Wochen nach der Hypophysektomie zusammen mit FSH in niedriger Dosierung zu, so sind die Regenerationsvorgänge des atrophierten Hodengewebes sehr schwach ausgeprägt. Nur eine sehr hohe Testosterongabe in Verbindung mit FSH kann das Normalgewicht der Gonaden, der Prostata und der Samenblasen wiederherstellen, wie WOODS und SIMPSON (1961) bei der Ratte zeigen. Ähnliche Ergebnisse gibt HARVEY (1966) bekannt. Er weist nach, daß FSH und Testosteron nur in gemeinsamer Anwendung und von einer bestimmten Dosierung ab in der Lage sind, die degenerativen Vorgänge nach der Hypophysektomie zu verhindern. Bei diesem Vorgang schreibt er dem Androgen die wichtigere Rolle zu, da nach seiner Ansicht FSH nur indirekt über eine Androgenstimulierung einwirken kann. Nach BOCABELLA (1963) kann Testosteron allein die Spermatogenese bei hypophysektomierten Ratten aufrecht erhalten. Nach sehr langer Anwendungsdauer wird die Wirkung dieses Hormones allerdings geringer. RANDOLPH et al. (1959) meinen hingegen, daß die Erhaltung der Funktion des Germinativums bei der hypophysektomierten Maus nur mit LH möglich ist. LH kann bei dieser Spezies die Bildung reifer Spermatoziden veranlassen. Die Leydigzellen zeigen nach LH-Applikation eine große, sekretorische Aktivität. Testosteron hat nach Ansicht von RANDOLPH et al. (1959) auf die Spermatogenese eine sehr geringe Auswirkung. Auch nach bereits eingetretener Degeneration des Genitale ist die LH-Zufuhr immer wirkungsvoller als die Testosteronapplikation.

In Verbindung mit Testosteron kann auch mit extrahypophysären Gonadotropinen (HCG und PMS) eine Rückbildung des

Genitale bei der hypophysektomierten Ratte teilweise verhindert werden (NEUMANN et al., 1968).

Die Ausschaltung der LH-Wirkung durch aktive Immunisierung mit artfremdem LH führt bei Ratte und Kaninchen zu einer Atrophie des Genitale. Die Bildung und Reifung von Spermatiden stagniert, wobei eine Reihe von Degenerationerscheinungen im Hodenparenchym auftritt (WAKABAYASHI, 1965). Dies bestätigen auch QUADRI et al. (1966) nach Anwendung von LH aus Schafhypophysen beim Kaninchen. Das Gewicht der Gonaden geht nach ihrer Beschreibung auf 30 % zurück. PINEDA et al. (1967) finden nach dieser Art der Immunisierung beim Kaninchen ebenfalls einen Rückgang des Hodengewichtes, der sogar bei 90 % liegt. Dabei wandern die Gonaden in den Inguinalbereich. Das Germinativum ist zellarm, wodurch die Sertolizellen prominenter erscheinen. Die Basalmembran der Tubuli ist verdickt, was die Permeabilität der Hormone möglicherweise herabsetzt.

LOHSTROH et al. (1963) heben die Schwierigkeiten, die sich durch die Hypophysektomie ergeben, hervor. Sie beobachten, daß die nach der Hypophysektomie eintretende Regression des Hodens auch dann noch verstärkt wird, wenn ALHS zwei Monate nach der Operation appliziert wird. Dies führen die Autoren auf eine nicht abklärbare, "residuale LH-Aktivität" zurück und weisen aber gleichzeitig darauf hin, daß die Atrophie der akzessorischen Geschlechtsdrüsen durch ALHS nicht weiter fortschreitet. Die Reifung der Spermatiden, die zu diesem Zeitpunkt mit hohen FSH-Gaben noch hervorgerufen werden kann, wird durch ALHS unterdrückt.

Die Steuerung der Vorgänge im Germinativum ist ungeklärt. Einer Theorie zufolge scheint es einen Zusammen-

hang zwischen FSH und sog. "Sertolizellhormonen" zu geben. Diese Hormone entstehen nach Meinung von LACY (1967) folgendermaßen: Eine künstliche Zerstörung des Germinativums durch Röntgenstrahlen, Östrogene oder durch thermische Einflüsse führt zu zahlreichen, degenerierenden Zellen. Gleichzeitig kommt es in den Sertolizellen zu einer Ansammlung von Sterolen und Lipiden. Diese Stoffe werden als Residualmassen der Germinativzellen angesehen, die von den Sertolizellen resorbiert werden und Vorstufen von Hormonen ("Sertolizellhormonen") darstellen sollen. Dieser Vorgang ist auch bei der physiologischen Abstoßung von Plasmateilchen der reifenden Spermatiden bekannt. Führt man nun FSH zu, so verschwinden die Hormonstoffe aus den Sertolizellen, wobei gleichzeitig eine Proliferation des Germinativums einsetzt. Diese Feststellungen bilden die Grundlage zu der These, daß FSH möglicherweise eine lokale Steuerung der Spermatogenese bewirkt (LACY, 1967). DEBELJUK et al. (1973) vermuten, daß eine Depopulation des germinativen Epithels nach Applikation von Cytostatica mit einem Anstieg des FSH-Plasmaspiegels einhergeht. Nach ihrer Meinung beeinflußt die Anzahl der Spermatozyten und der Spermatiden die FSH-Freisetzung in der Hypophyse.

Die Untersuchungsergebnisse von CASTRO et al. (1970) über den Einbau markierter FSH-Moleküle unterstützen die These von LACY (1967) über die lokale Steuerung der Spermatogenese. Verfolgt man den Weg von FSH-Molekülen, die mit Ferritin (Metallprotein) markiert worden sind, auf elektronenmikroskopische Weise, so zeigt sich, daß diese Moleküle schon kurz nach der Injektion in den Kapillargefäßen des Hodenparenchyms und in der Basalmembran der Samenkanälchen zu finden sind. Einige Stunden später sind die markierten Partikel in den Vakuolen des Sertolizellplasmas zu sehen. Anschließend verlagert sich

die Verteilung auf den gesamten plasmatischen Raum dieser Zellen, wie sich auch aus den immunohistologischen Untersuchungen von CASTRO et al. (1972) über die Lokalisation von FSH-Molekülen ersehen läßt.

Unklar bleibt die Wirkung von FSH, betrachtet man den Effekt einer passiven Immunisierung mit Anti-FSH (TURNER und JOHNSON, 1971). Die Verabreichung von Anti-FSH beeinträchtigt bei der Ratte die Bildung von Spermatiden und Spermien in keiner Weise. Bei der histologischen Untersuchung ist lediglich zu erkennen, daß die Stereozilien, die normalerweise den Innenraum des Nebenhodens auskleiden, vollkommen fehlen.

2.3.3.2. Entwicklung und Wachstum der Tubuli seminiferi

Über die Wirkung von Hormonen auf das Wachstum der Samenkanälchen sind in der Literatur nur vereinzelte Hinweise zu finden.

Die Beobachtungen bei verschiedenen Spezies haben gezeigt, daß nach Abschluß der Pubertät das Wachstum der Gonaden fortschreitet und daß darüber hinaus dieser Prozess durch Gonadotropine zu beeinflussen ist. Dies gilt für die intakte (HARVEY, 1966) und für die hypophysektomierte Ratte (WOODS und SIMPSON, 1961; LOHSTROH, 1963; HARVEY, 1966) sowie auch für die Fledermaus (HERLANT, 1967). Den Beschreibungen der Autoren ist zu entnehmen, daß die Zunahme des Hodengewichtes nach Anwendung von FSH oder LH sowohl auf ein Wachstum des Interstitiums als auch des Germinativums zurückzuführen ist. Daraus, daß das Germinativum unter Hormoneinfluß wächst und der Tubulusdurchmesser aber konstant bleibt (BASCOM und OSTERUD, 1925, 1927; CHARNY et al., 1952; NISHIKAWA, 1959), ist zu schließen, daß das Wachstum des Germinativums aus einer Längenzunahme der Tubuli seminiferi resultiert. Aus den vorhandenen Untersuchungen kann nicht abgeleitet werden,

ob der beim jugendlichen Tier beschriebene, spezifische FSH-Effekt auf das Längenwachstum der Hodentubuli (LEIDL und HANSEL, 1973; FIGAROVA, 1967) auch für das erwachsene Tier gilt.

HOCHEREAU DE REVIERS et al. (1972) stellen bei der Ratte nach Hemikastration eine Hypertrophie des verbleibenden Hodens fest, was nach Ansicht der Autoren neben der Zunahme des Interstitiums auch auf ein Längenwachstum der Tubuli zurückzuführen ist. Ob dieser Hodengewichtsanstieg, insbesondere auch das Längenwachstum eine Folge des von anderen Autoren (QJEDA et al., 1972) festgestellten Anstiegs der Plasmagonadotropine ist, geht aus den Arbeiten nicht hervor.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1. Material und Methodik

3.1.1. Präparate und Versuchsanordnung

Für den Versuch wurden 180 männliche Sprague-Dawley-Ratten ("Specific Pathogen Free") im Alter von 20 Tagen in 18 Gruppen (A bis R) zu jeweils 10 Tieren so eingeteilt, daß das durchschnittliche Körpergewicht zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede aufwies. Das Anfangskörpergewicht lag bei $38,5 \pm 0,4$ g/Tier ($\bar{x} \pm s$). Die Nahrung bestand aus gepreßtem Fertigfutter und Wasser ad libitum. Die Haltung erfolgte in Einzelkäfigen bei einer Raumtemperatur von 22°C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von ca. 55 Vol. %. Die Beleuchtung war auf 10 Stunden täglich eingestellt.

Vom 20. bis zum 49. Lebenstag wurden die Ratten der Behandlung unterzogen und am 50. Lebenstag mit Äther (Ausnahme Gruppe P, Ausgangskontrolle) getötet. Aus arbeitstechnischen Gründen ist der Versuch auf zwei aufeinanderfolgende Zeiträume verteilt worden. Die erste Versuchshälfte bestand aus den Gruppen A, B, C, G, H, I, P, Q und R, die zweite aus den Gruppen D, E, F, J, K, L, M, N und O.

Als FSH und LH wurden die kommerziell vertriebenen Präparate P-FSH und P-LH, Armour Baldwin Laboratories, USA, eingesetzt. Es handelt sich um Extrakte aus Hypophysen von Haustieren. Nach Angaben der Firma ist P-FSH nach STEELMAN und POHLEY (1953) und P-LH mit Hilfe biologischer Methoden standardisiert. Als Vehikel wurde physiologische Kochsalzlösung verwendet. Das Anti-LH-Serum (ALHS) * war mittels bovinem LH-B3 von

Zuchtstuten gewonnen worden. Nach Angaben von SNOOK et al. (1971) neutralisieren 0,1 ml von diesem ALHS 80 µg bovines LH im "Ventral Prostate Assay".

* Das ALHS wurde freundlicherweise von Prof. Dr. W. Hansel, Department of Animal Science, New York State College of Agriculture, Cornell University, Ithaca N. Y., zur Verfügung gestellt.

Tabelle 1

Versuchsordnung.

Die Dosierungen beziehen sich auf jeweils 100 g Körpergewicht. Behandlungszeitraum: 20. bis 49. Lebenstag. Tötung am 50. bzw. 20. (Gruppe R=Ausgangskontrolle) Lebenstag. Alle Präparate wurden subkutan appliziert. Die mit * bezeichneten Gruppen gehörten zur zweiten Versuchshälfte. Volumen des Vehikels für beide Gonadotropine =0,1 ml. Alle Tiere erhielten täglich 2 subkutane Injektionen.

Gruppe	Anzahl der Tiere	FSH µg	LH µg	ALHS ml	phys.NaCl ml
A	10	100	-	0,4	-
B	10	500	-	0,4	-
C	10	1000	-	0,4	-
D *	10	-	100	0,4	-
E *	10	-	500	0,4	-
F *	10	-	1000	0,4	-
G	10	100	-	-	0,4
H	10	500	-	-	0,4
I	10	1000	-	-	0,4
J *	10	-	100	-	0,4
K *	10	-	500	-	0,4
L *	10	-	1000	-	0,4
M *	10	100	100	-	0,4
N *	10	500	500	-	0,4
O *	10	1000	1000	-	0,4
P	10	-	-	0,4	0,1
Q	10	-	-	-	0,4 + 0,1
R	10	-	-	-	-

Alle Präparate wurden täglich einmal subkutan injiziert. Das Lösungsvolumen von FSH und LH bzw. für die gleichzeitige Anwendung von FSH-LH (Gruppen M, N, O) betrug immer 0,1 ml. Um die einzelnen Volumina und die Anzahl der Injektionen immer gleichzuhalten, erhielten einige Gruppen (G bis Q) als Ausgleich für die ALHS- oder Gonadotropinapplikation die entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung. Die angegebenen Dosierungen der Präparate einschließlich des ALHS beziehen sich auf ein Körpergewicht von 100 g. Die zu verabreichenden Dosen wurden auf das Durchschnittsgewicht der Tiere berechnet und in 5-Tage-Perioden dem Gewichtszuwachs entsprechend angepasst. Für die Berechnung der Dosierung wurde das Mittel des Körpergewichtes einer 5-Tage-Periode herangezogen.

Die Versuchsanordnung war wie folgt:

Drei Gruppen (A, B, C) erhielten FSH in Dosierungen von 100, 500 bzw. 1000 µg. Eine gleichzeitige Gabe von 0,4 ml ALHS sollte die Wirkung der LH-Kontamination der FSH-Präparate ausschalten. Drei weitere Gruppen (D, E, F) bekamen LH ebenfalls in Dosierungen von 100, 500 und 1000 µg. Um das Neutralisationsvermögen des ALHS zu überprüfen, wurden diesen Gruppen zusätzlich 0,4 ml ALHS verabreicht. Die nächsten sechs Gruppen sollten Aufschluß über die Wirkungen von FSH oder LH in denselben Dosierungen ohne Beeinflussung durch ALHS bringen. In gleichbleibenden Dosierungen wurde der Effekt beider Hormone in kombinierter Anwendung bei drei Gruppen (M, N, O) überprüft. Eine Gruppe (P) erhielt nur ALHS, um die Folgen der Immunisierung erkennen zu können. Die beiden letzten Gruppen (Q und R) bildeten die Vehikel- bzw. die Ausgangskontrolle.

Am Ende des Versuches wurden alle Ratten gewogen, anschließend getötet, die Hoden freipräpariert und deren Gewichte festgehalten. Nach einer dreitägigen Fixierung in BOUIN'scher Lösung erfolgte die Einbettung in Paraffin. Zur histologischen und histometrischen Beurteilung sind von jedem rechten Hoden Schnitte in einer Dicke von ca. 5 μ angefertigt und mit Hämatoxilin-Eosin (H.E.) eingefärbt worden. Die Gewichte der Samenblasen und der beiden Ventralappen der Prostata wurden erst bestimmt, nachdem ihre Sekrete zuvor durch leichtes Ausdrücken auf Papier entfernt worden waren. In Anpassung an den englischen Sprachgebrauch wird in der vorliegenden Arbeit unter dem Begriff "Ventrale Prostata" oder einfach "Prostata" grundsätzlich nur der Anteil der beiden Ventralappen dieses Organes verstanden. Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen waren bei der Ausgangskontrolle (Gruppe R) so klein, daß eine zuverlässige Präparierung für die Wägung nicht möglich war.

3.1.2. Berechnung der Tubuluslänge

Die Gesamtlänge aller Tubuli wurde nach der Methode von FIGAROVA (1967) errechnet.

Die Tubuli werden als Zylinder betrachtet, dessen Höhe der Gesamtlänge (L) der Tubuli entspricht.

$$L = \frac{V}{\left(\frac{d}{2}\right)^2 \pi} \quad \begin{array}{l} V = \text{Volumen des Germinativums} \\ d = \text{Tubulusdurchmesser} \end{array}$$

Zur Feststellung des Tubulusdurchmessers wurden die histologischen Schnitte mit 50-facher Vergrößerung auf Papier projiziert und von jedem Hoden 50 möglichst runde

Tubulusquerschnitte gezeichnet. Der Mittelwert eines einzelnen Tubulusdurchmessers ergab sich aus der Messung zweier senkrecht aufeinander stehender Durchmesser. Aus den so ermittelten 50 Einzelwerten konnte der durchschnittliche Tubulusdurchmesser eines Hodens erhalten werden.

Für die histometrische Bestimmung des prozentualen Anteils des Germinativums am Hodenparenchym (HENNIG, 1958; STRÖBEL, 1967) diente ein Integrationsokular (ZEISS) mit 25 Schnittpunkten. Es wurde an ca. zehn Schnitten pro Hoden bei 40-facher Vergrößerung die Verteilung der Treffer auf Germinativum und Interstitium bei 100 Einstellungen (2.500 Schnittpunkte) bestimmt. Der prozentuale Anteil der Treffer auf diese beiden Gewebeanteile wurde ihrem Volumenanteil gleichgesetzt. Als Ausgangswert für die Berechnung des absoluten Volumens (V) des Germinativums wurde das Hodengewicht herangezogen. In Anlehnung an die Literaturangaben über das spezifische Gewicht von Bullenhoden (STOLLA und LEIDL, 1971) wurde dieses für Rattenhoden ebenfalls mit 1,0 angesetzt. Somit konnte mittels Hodenvolumen und prozentualem Anteil des Germinativumvolumens das Volumen des Germinativums (V) errechnet werden.

Die Gewichts- bzw. Volumenanteile von Tunica albuginea und Rete testis bzw. der Gefäße sowie die Auswirkung der Fixierung blieben bei diesen Berechnungen unberücksichtigt.

3.1.3. Statistik

Die Gewichte paariger Organe (Hoden, ventrale Prostata und Samenblasen) wurden in der Berechnung jeweils zu-

sammengefaßt. Die statistische Auswertung von Körpergewicht, Gewicht der Hoden und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, Volumenanteil von Interstitium und Germinativum, Tubulusedurchmesser und Tubuluslänge erfolgte mit Varianzanalyse (MUDRA, 1958) und Tukey-Test (WEBER, 1972). Zur Darstellung eines eventuell dosisabhängigen Wachstums von Germinativum und Tubuluslänge wurden die Regressionsgleichungen (MUDRA, 1958) erstellt. Für die Prüfung des Niveauunterschiedes linearer Regressionsgleichungen wurde die Kovarianzanalyse nach SNEDECOR (1962) verwendet.

3.2. Ergebnisse

Die Behandlung mit Gonadotropinen und ALHS führte bei der Ratte zu einer dosisabhängigen Entwicklung des Genitale. ALHS allein hemmte das Wachstum der Gonaden und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen.

Im folgenden werden die einzelnen Auswirkungen der Hormone und des ALHS beschrieben. Dabei wird auf Besonderheiten, die sich möglicherweise durch die Zweiteilung des Gesamtversuches ergeben haben, in den jeweiligen Abschnitten hingewiesen.

Wegen der Vielzahl der Daten werden nur die Ergebnisse erwähnt, die für die Besprechung wichtig sind. Die gesamten Resultate sind in den Tabellen 2 - 12 wiedergegeben.

3.2.1. Körpergewicht

Zwischen den Ausgangskörpergewichten aller Gruppen konnten keine Signifikanzen gefunden werden. Am Versuchsende zeichnete sich bei allen ALHS-behandelten

Tabelle 2

Wirkung von FSH, LH und ALHS auf Körpergewicht (KGW), Hodengewicht (HG) und Gewicht der ventralen Prostata (VP) bei 50 Tage alten Ratten nach einer 30tägigen Behandlungsdauer (Gruppengröße n = 10; $\bar{X} \pm s_{\bar{x}}$).

Gruppe	Behandlung	KGW (g)	HG (g)	VP (mg)
A	100 µg FSH 0,4 ml ALHS	199,7 ± 3,05	0,60 ± 0,06	12,6 ± 0,83
B	500 µg FSH 0,4 ml ALHS	215,0 ± 5,52	1,26 ± 0,07	30,7 ± 3,04
C	1000 µg FSH 0,4 ml ALHS	205,6 ± 7,39	1,57 ± 0,13	49,2 ± 6,46
D	100 µg LH 0,4 ml ALHS	200,9 ± 3,45	0,36 ± 0,03	7,5 ± 1,50
E	500 µg LH 0,4 ml ALHS	203,1 ± 3,47	0,59 ± 0,07	16,0 ± 1,78
F	1000 µg LH 0,4 ml ALHS	202,5 ± 3,29	1,37 ± 0,16	18,6 ± 2,15
G	100 µg FSH	216,8 ± 3,79	1,87 ± 0,29	116,8 ± 11,50
H	500 µg FSH	209,4 ± 6,26	2,24 ± 0,06	128,5 ± 8,70
I	1000 µg FSH	198,8 ± 6,53	2,28 ± 0,09	165,0 ± 12,40
J	100 µg LH	215,6 ± 5,36	2,35 ± 0,07	120,2 ± 14,50
K	500 µg LH	218,4 ± 4,38	2,17 ± 0,07	135,0 ± 11,80
L	1000 µg LH	212,2 ± 3,59	2,19 ± 0,07	204,7 ± 24,70
M	100 µg FSH 100 µg LH	222,3 ± 4,37	2,30 ± 0,09	142,3 ± 10,43
N	500 µg FSH 500 µg LH	224,6 ± 4,66	2,57 ± 0,07	170,7 ± 15,25
O	1000 µg FSH 1000 µg LH	226,2 ± 5,17	2,69 ± 0,08	219,8 ± 11,74
P	0,4 ml ALHS	206,2 ± 5,90	0,47 ± 0,02	29,4 ± 3,50
Q	phys. NaCl	207,5 ± 4,92	2,23 ± 0,10	121,7 ± 8,10
R	Ausgangs- kontrolle (Tötung am 20. Lebenstag)	38,3 ± 0,02	0,210 ± 0,01	—

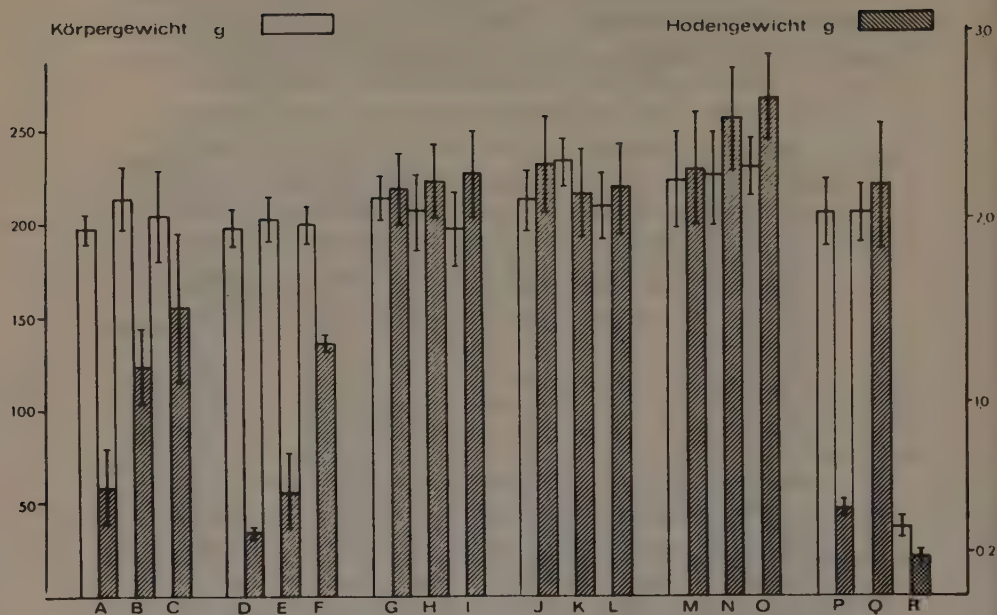


Abb.2 Auswirkung von FSH, LH und ALHS auf Körpergewicht und Hodengewicht bei 50 Tage alten Ratten nach einer 30tägigen Versuchsdauer (Gruppen A bis Q; Gruppe R ist Ausgangskontrolle und wurde am 20. Lebenstag getötet). Die Darstellung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung wieder. Die Behandlung der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Tieren eine Tendenz zu einem etwas niedrigeren Körpergewicht ab (Abb. 2; Tab. 2). Die Unterschiede zu den anderen Gruppen waren jedoch nur geringfügig ($P \geq 0,05$). Nur die Zufuhr von FSH und LH in den höchsten Dosierungen bewirkte einen signifikanten Zuwachs des Körpergewichtes im Vergleich zu den Gruppen, die mit FSH in der kleinsten Dosierung und ALHS bzw. mit der größten FSH-Dosis behandelt worden waren (Tab. 3).

Tabelle 3

Körpergewicht:

Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen

Gruppe	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$
A 100 µg FSH 0,4 ml ALHS	N, 0	
I 1000 µg FSH	N	0

3.2.2. Hodengewicht

Die Verabreichung von ALHS bewirkte eine so stark verzögerte Hodenentwicklung, daß der Wachstumsunterschied im Vergleich zu den Ausgangswerten statistisch nicht mehr abgesichert werden konnte ($P \geq 0,05$). Unter gleichzeitiger Anwendung von FSH konnte diese Repressionswirkung des ALHS zum Teil wieder aufgehoben werden, wobei sich der FSH-Effekt als dosisabhängig erwies. Die mittlere und die höchste FSH-Dosis (500 bzw. 1000 µg) förderten das Gonadenwachstum trotz des hemmenden ALHS-Einflusses soweit, daß dieser Zuwachs signifikant größer

Tabelle 4

Hodengewicht:

Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen

Gruppe	P≤0,05	P≤0,01
A 100 µg FSH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q,R
B 500 µg FSH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
C 1000 µg FSH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
D 100 µg LH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
E 500 µg LH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,I,J,K,L,M,N,O,Q,R
F 1000 µg LH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
G 100 µg FSH		A,B,C,D,E,F,D,P,R
H 500 µg FSH	O,	A,B,C,D,E,F,P,R
I 1000 µg FSH	O,	A,B,C,D,E,F,P,R
J 100 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
K 500 µg LH		A,B,C,D,E,F,D,P,R
L 1000 µg LH	O,	A,B,C,D,E,F,P,R
M 100 µg FSH 100 µg LH	O,	A,B,C,D,E,F,P,R
N 500 µg FSH 500 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
O 1000 µg FSH 1000 µg LH	H,I,L,M,	A,B,C,D,E,F,G,K,P,Q,R
P 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
Q Vehikel		A,B,C,D,E,F,D,P,R
R Ausgangs- kontrolle		A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q

war als bei den Tieren, die nur ALHS erhalten hatten ($P \leq 0,01$; Tab. 2 und 4).

Eine kombinierte Behandlung mit LH und ALHS gleichzeitig zeigte ebenfalls einen wachstumsstimulierenden Effekt, jedoch war der Wirkungsgrad nicht so groß wie bei der FSH-ALHS-Applikation. Offensichtlich war auch hier die Wirkung des LH von seiner Dosierung abhängig. Eine statistisch belegbare Gewichtszunahme konnte aber nur die höchstdosierte LH-Zufuhr verursachen ($P \leq 0,01$; Tab. 4).

Bei der Gabe von FSH oder LH, einzeln oder in Kombination, war im Vergleich zu der Vehikelkontrolle kein besonderer Effekt zu verzeichnen. Nur die größte Dosis von FSH und LH gemeinsam bewirkte einen signifikanten Gewichtsanstieg ($P \leq 0,01$).

Die Konsistenz der Hoden aller Tiere, die mit ALHS, allein oder in Verbindung mit Gonadotropinen behandelt worden waren, schien weicher und schlaffer als die der übrigen Versuchsgruppen.

3.2.3. Gewicht der ventralen Prostata

Anhand des Prostatagewichtes ließ sich eindeutig feststellen, daß die passive Immunisierung mit ALHS eine starke Verminderung des Wachstums dieses Organes zur Folge hatte. Dies ging aus dem Vergleich mit der Vehikelkontrolle hervor (Tab. 5). Der Unterschied zwischen den Gruppen, die ALHS erhalten hatten, und der Vehikelkontrolle ist hochsignifikant ($P \leq 0,01$).

Tabelle 5

Prostatagewicht:

Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen

Gruppe	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$
A 100 µg FSH 0,4 ml ALHS		G, H, I, J, K, L, M, N, O, Q
B 500 µg FSH 0,4 ml ALHS		G, H, I, J, K, L, M, N, O, Q
C 1000 µg FSH 0,4 ml ALHS		G, H, I, J, K, L, M, N, O, Q
D 100 µg LH 0,4 ml ALHS		G, H, I, J, K, L, M, N, O, Q
E 500 µg LH 0,4 ml ALHS		G, H, I, J, K, L, M, N, O, Q
F 1000 µg LH 0,4 ml ALHS		G, H, I, J, K, L, M, N, O, Q
G 100 µg FSH	N,	A, B, C, D, E, F, L, O, P
H 500 µg FSH		A, B, C, D, E, F, L, O, P
I 1000 µg FSH	O,	A, B, C, D, E, F, P
J 100 µg LH		A, B, C, D, E, F, L, N, O, P
K 500 µg LH		A, B, C, D, E, F, L, N, O, P
L 1000 µg LH		A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, N, P, Q
M 100 µg FSH 100 µg LH		A, B, C, D, E, F, N, O, P
N 500 µg FSH 500 µg LH	G,	A, B, C, D, E, F, P, Q
O 1000 µg FSH 1000 µg LH	I,	A, B, C, D, E, F, G, H, J, K, M, P, Q
P 0,4 ml ALHS		G, H, I, J, K, L, M, N, O, Q
Q Vehikel		A, B, C, D, E, F, I, N, O, P

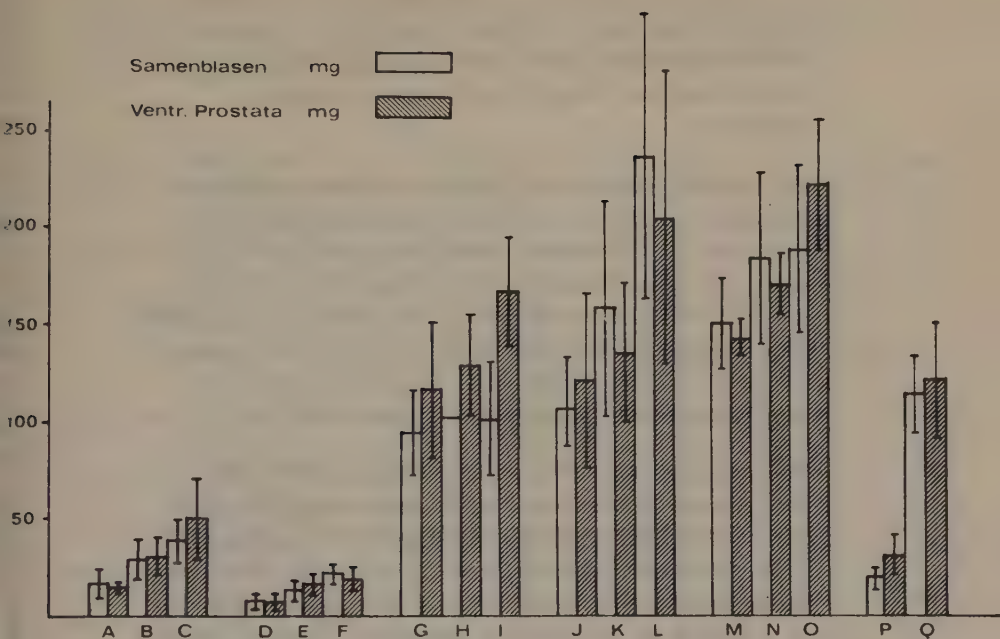


Abb. 3 Auswirkung von FSH, LH und ALHS auf das Gewicht der akessorischen Geschlechtsdrüsen bei 50 Tage alten Ratten nach einer 30tägigen Versuchsdauer (Gruppen A bis Q; Gruppe P ist Ausgangskontrolle und wurde am 20. Lebenstag getötet). Die Darstellung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung wieder. Die Behandlung der einzelnen Gruppen ist zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

Mit steigender FSH-Zufuhr wurde das Prostatawachstum trotz der hemmenden ALHS-Wirkung gefördert. Diese Gewichtsunterschiede ließen sich im Vergleich zu der ALHS-behandelten Gruppe jedoch nicht absichern ($P \geq 0,05$).

Eine LH-ALHS-Applikation bewirkte ein dosisabhängiges Wachstum der Prostata. Bei allen Gruppen, die LH zusammen mit ALHS bekommen hatten, war das Gewicht jedoch nicht so groß wie bei der Gruppe, die nur ALHS erhalten hatte. Hier muß darauf hingewiesen werden, daß diese Ergebnisse möglicherweise auf die Aufteilung des Versuches zurückzuführen sind, da diese Gruppen verschiedenen Zeitabschnitten angehörten (Tab. 1).

Die Anwendung von FSH und LH, einzeln oder in Kombination, verursachte ein sichtlich dosisabhängiges Wachstum der Prostata (Abb. 3). Die Applikation beider Hormone gleichzeitig verdeutlicht den additiven Effekt der Gonadotropine. Die höchste FSH-LH-Dosis bewirkte einen im Vergleich zu der höchsten FSH-Gabe signifikanten Gewichtsanstieg ($P \leq 0,05$). Die Gegenüberstellung mit der Vehikelkontrolle zeigt, daß die mittleren und die höchsten Hormongaben, einzeln oder zusammen verabreicht, eine positive Wirkung auf das Wachstum ausübten. Bei der Präparierung für die Wägung wiesen die Organe aller Tiere, die mit Gonadotropinen behandelt worden waren, sehr viel Sekret auf.

3.2.4. Gewicht der Samenblasen

Die Befunde an den Samenblasen entsprachen im wesentlichen den an der ventralen Prostata festgestellten Ergebnissen (Abb. 3, Tab. 6 und 7). Geringfügige Abweichungen

Tabelle 6

Wirkung von FSH, LH und ALHS auf das Gewicht der Samenblasen (SBL.), des Germinativums (Ger.) und des Interstitiums (Int.) bei 50 Tage alten Ratten nach einer 30tägigen Behandlungsdauer (Gruppengröße $n = 10$; $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Gruppe	Behandlung	SBL. (mg)	Int. (mg)	Ger. (mg)
A	100 µg FSH 0,4 ml ALHS	16,3 ± 1,59	29,83 ± 3,70	573,1 ± 61,5
B	500 µg FSH 0,4 ml ALHS	27,3 ± 2,90	72,29 ± 5,59	1193,2 ± 71,8
C	1000 µg FSH 0,4 ml ALHS	37,0 ± 4,53	94,66 ± 8,86	1476,2 ± 123,6
D	100 µg LH 0,4 ml ALHS	7,9 ± 0,98	20,63 ± 1,55	345,2 ± 30,8
E	500 µg LH 0,4 ml ALHS	13,2 ± 1,39	33,98 ± 3,77	564,9 ± 66,2
F	1000 µg LH 0,4 ml ALHS	21,8 ± 1,88	77,56 ± 8,87	1297,4 ± 155,4
G	100 µg FSH	94,8 ± 7,03	140,20 ± 7,94	2076,6 ± 86,5
H	500 µg FSH	101,4 ± 5,06	141,31 ± 4,42	2105,8 ± 60,8
I	1000 µg FSH	100,1 ± 9,71	187,60 ± 8,60	2100,2 ± 86,3
J	100 µg LH	105,5 ± 12,50	179,30 ± 8,13	2232,2 ± 80,0
K	500 µg LH	158,3 ± 18,68	159,2 ± 7,17	2030,9 ± 70,6
L	1000 µg LH	236,1 ± 25,00	163,63 ± 6,30	2027,0 ± 73,9
M	100 µg FSH 100 µg LH	150,2 ± 7,38	181,02 ± 8,77	2124,2 ± 91,4
N	500 µg FSH 500 µg LH	183,5 ± 14,72	214,93 ± 7,11	2372,0 ± 47,6
O	1000 µg FSH 1000 µg LH	187,8 ± 13,92	244,57 ± 8,57	2449,7 ± 75,6
P	0,4 ml ALHS	19,1 ± 1,74	29,37 ± 1,98	440,6 ± 33,7
Q	phys. NaCl	114,3 ± 6,69	139,91 ± 7,93	2081,0 ± 99,0
R	Ausgangs- kontrolle (Tötung am 20. Lebenstag)	-	11,71 ± 0,56	198,3 ± 8,64

Tabelle 7

Samenblasengewicht:

Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen

Gruppe	P≤0,05	P≤0,01
A 100 µg FSH 0,4 ml ALHS		G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
B 500 µg FSH 0,4 ml ALHS		G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
C 1000 µg FSH 0,4 ml ALHS	G,	H,I,J,K,L,M,N,O,Q
D 100 µg LH 0,4ml ALHS		G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
E 500 µg LH 0,4 ml ALHS		G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
F 1000 µg LH 0,4 ml ALHS		G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
G 100 µg FSH	C,M,	A,B,D,E,F,K,L,N,O,P
H 500 µg FSH	K,	A,B,C,D,E,F,L,N,O,P
I 1000 µg FSH	K,	A,B,C,D,E,F,L,N,O,P
J 100 µg LH	K,	A,B,C,D,E,F,L,N,O,P
K 500 µg LH	H,I,J,	A,B,C,D,E,F,G,L,P
L 1000 µg LH		A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,P
M 100 µg FSH 100 µg LH	G,	A,B,C,D,E,F,P
N 500 µg FSH 500 µg LH		A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,P,Q
O 1000 µg FSH 1000 µg LH		A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,P,Q
P 0,4 ml ALHS		G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
Q Vehikel		A,B,C,D,E,F,N,O,P

hinsichtlich der Signifikanzen lassen sich vermutlich auf Fehlerquellen, die bei der Präparierung entstanden sind, zurückführen.

3.2.5. Interstitium

3.2.5.1. Gewicht

Das ALHS verhinderte fast völlig eine Gewichtszunahme des Interstitiums (Differenz zur Ausgangskontrolle $P \geq 0,05$). Die zusätzliche Applikation von FSH oder LH löste zwar ein dosisabhängiges Wachstum des intertubulären Gewebes aus, jedoch war die absolute Zunahme gering, so daß die Durchschnittswerte noch weit unter der Vehikelkontrolle lagen. Die Mittelwerte der Gruppen, die FSH oder LH in Verbindung mit ALHS erhalten hatten, waren nur dann signifikant größer als die der ALHS-Gruppe, wenn FSH in der mittleren und in der höchsten Dosierung bzw. wenn LH in der höchsten Dosierung verabreicht worden waren ($P \leq 0,01$; Tab. 8, Abb. 4).

Die gleichzeitige Gabe beider gonadotroper Hormone bewirkte in allen Dosierungen eine im Vergleich zu den Kontrollen signifikante Zunahme des Interstitiums ($P \leq 0,01$). Mit LH allein war ein derartiger Effekt bei der niedrigsten, mit FSH nur in der höchsten Dosierung festzustellen.

3.2.5.2. Histologie

In der Vehikelkontrollgruppe (Abb. 16) war die Entwicklung des Interstitiums der Geschlechtsreife der Tiere entsprechend ausgeprägt. Das ALHS führte zu einer starken Unterentwicklung des interstitiellen Gewebes (Abb. 15). Hier zeigten die Leydigzellen Degenerationserscheinungen in Form von Kernpyknosen und Karyorrhexien. Das Zytoplasma

Tabelle 8

Gewicht des Interstitiums:

Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen

Gruppe	P≤0,05	P≤0,01
A 100 µg FSH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
B 500 µg FSH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
C 1000 µg FSH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
D 100 µg LH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
E 500 µg LH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
F 1000 µg LH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
G 100 µg FSH		A,B,C,D,E,F,I,J,M,N,O,P,R
H 500 µg FSH		A,B,C,D,E,F,I,J,M,N,O,P,R
I 1000 µg FSH		A,B,C,D,E,F,G,H,O,P,Q,R
J 100 µg LH	N,	A,B,C,D,E,F,G,H,O,P,Q,R
K 500 µg LH		A,B,C,D,E,F,N,O,P,R
L 1000 µg LH		A,B,C,D,E,F,N,O,P,R
M 100 µg FSH 100 µg LH		A,B,C,D,E,F,G,H,O,P,Q,R
N 500 µg FSH 500 µg LH	J,	A,B,C,D,E,F,G,H,K,L,P,Q,R
O 1000 µg FSH 1000 µg LH		A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L,M,P,Q,R
P 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
Q Vehikel		A,B,C,D,E,F,I,J,M,N,O,P,R
R Ausgangs- kontrolle		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q

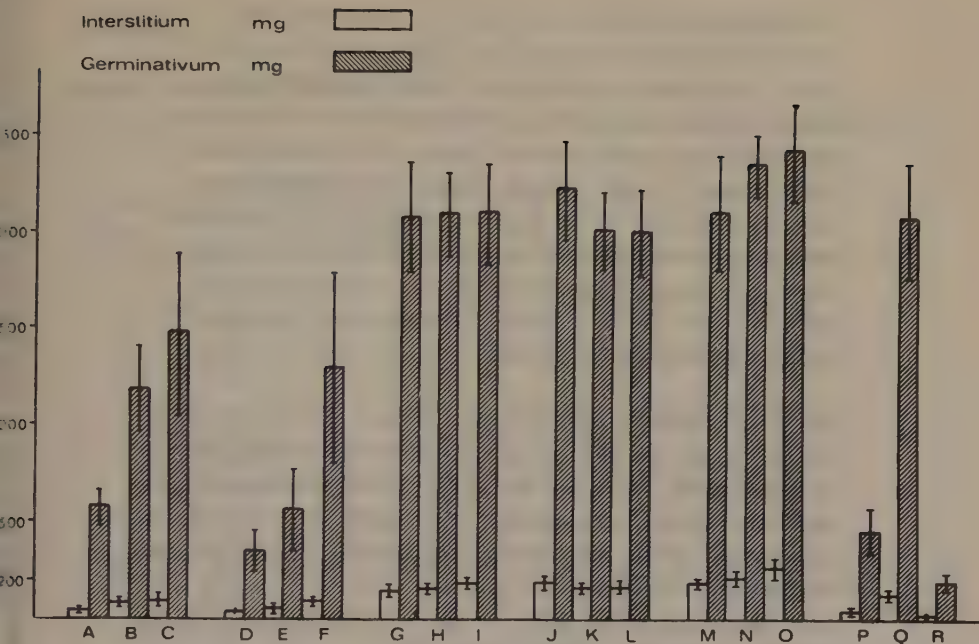


Abb. 4 Auswirkung von FSH, LH und ALHS auf das Gewicht von Interstitium und Germinativum bei 50 Tage alten Ratten nach einer 30tägigen Versuchsdauer (Gruppen A bis Q; Gruppe R ist Ausgangskontrolle und wurde am 20. Lebenstag getötet). Die Darstellung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung wieder. Die Behandlung der einzelnen Gruppen ist zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

war kompakt und bildete bei manchen Zellen nur noch einen schmalen Saum um den Kern. Zwischen den Zellen selbst zeichneten sich dichtgedrängte, kompaktfaserige Strukturen ab. Die Gabe von FSH oder LH in der niedrigsten Dosierung konnte diesen Zustand nicht beeinflussen (Abb. 8 und 11). Mit höheren Mengen an Gonadotropinen nahm der Grad der Degeneration allmählich ab. Die dichtgedrängte, faserige Struktur des Interstitiums lockerte sich auf. Die Leydigzellen erreichten fast wieder ihre normale Größe. Das Zytoplasma trat neben dem Kern wieder deutlich in Erscheinung (Abb. 9, 10, 12, 13).

Bei den hormonbehandelten Gruppen machte sich die Gonadotropinwirkung nur bei wenigen Tieren in einer ausgeprägten sekretorischen Aktivität der Leydig'schen Zwischenzellen bemerkbar. Sie wiesen zum Teil sehr große Vakuolen auf. Dieses Merkmal schien hier häufiger vertreten zu sein als bei der Vehikelkontrolle (Abb. 14, 16).

Die Ausgangskontrolle gab ein dem Zustand juveniler Tiere entsprechendes Bild wieder (Abb. 17).

3.2.6. Germinativum

3.2.6.1. Gewicht

Das Gewicht des Germinativums entsprach dem Hodengewicht. Auch bei der Signifikanz der Differenzen für die Mittelwerte ergaben sich zwischen diesen beiden Parametern keine Unterschiede.

Um den Einfluß von FSH unter gleichzeitiger Einwirkung von ALHS überprüfen zu können, wurde für die betreffenden Gruppen die Regressionsgleichung erstellt. Dasselbe galt für die Darstellung der LH-Wirkung unter ALHS-Zufuhr (Abb. 5). Es ergaben sich in beiden Fällen nachweisbar

Tabelle 9

Gewicht des Germinativums:

Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen

Gruppe	$P \leq 0,05$	$P \leq 0,01$
A 100 µg FSH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
B 500 µg FSH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
C 1000 µg FSH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
D 100 µg LH 0,4 ml ALHS		A,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
E 500 µg LH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
F 1000 µg LH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
G 100 µg FSH		A,B,C,D,E,F,P,Q,R
H 500 µg FSH		A,B,C,D,E,F,P,R
I 1000 µg FSH		A,B,C,D,E,F,P,R
J 100 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
K 500 µg LH	O,	A,B,C,D,E,F,P,R
L 1000 µg LH	O,	A,B,C,D,E,F,P,R
M 100 µg FSH 100 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
N 500 µg FSH 500 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
O 1000 µg FSH 1000 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
P 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
Q Vehikel		A,B,C,D,E,F,P,R
R Ausgangs- kontrolle		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q

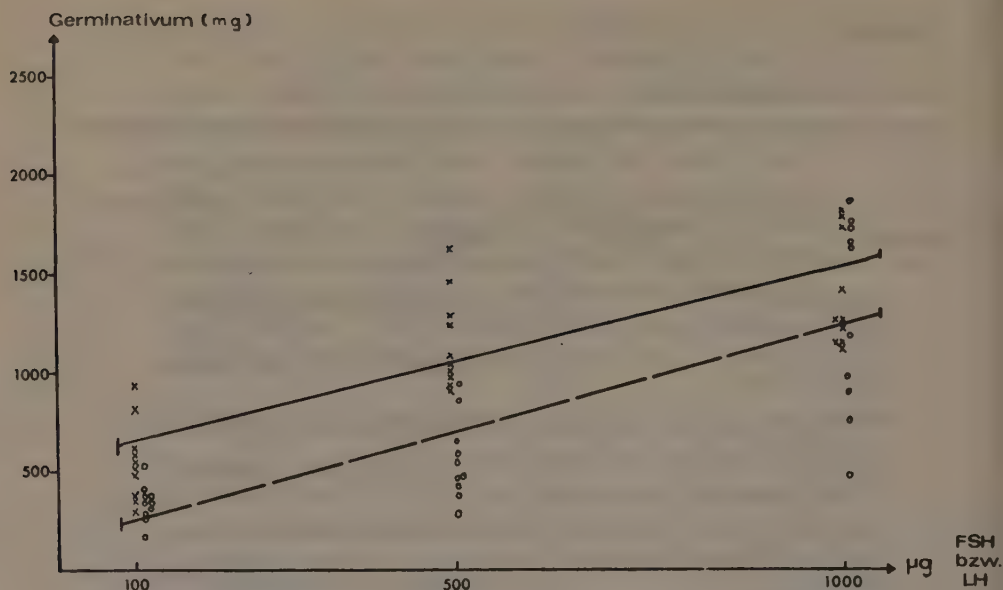


Abb. 5 Die Gewichtsentwicklung des Germinativums als Funktion der Gonadotropindosierung bei gleichzeitiger ALHS-Applikation

———— Gleichung für die Gruppen A, B, C (FSH + ALHS): $y = 559,16 + 0,98 x$; der Regressionskoeffizient (0,98) ist signifikant ($P \leq 0,01$). Die zugehörigen Einzelwerte der Gruppen sind durch das Symbol x gekennzeichnet.

— — — Gleichung für die Gruppen D, E, F (LH + ALHS): $y = 165,21 + 1,07 x$; der Regressionskoeffizient (1,07) ist signifikant ($P \leq 0,01$). Die zugehörigen Einzelwerte der Gruppen sind durch das Symbol o gekennzeichnet.

Die Prüfungen auf Linearität beider Gleichungen sind positiv. Die Kovarianzanalyse ergab einen signifikanten Unterschied im Niveau beider Geraden ($P \leq 0,01$). Die Behandlung der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 1 zusammenfassend wiedergegeben.

lineare Funktionen mit positiver Steigung. Die Regressionskoeffizienten beider Gleichungen waren signifikant ($b=0,98$ bzw. $1,07$; $P \leq 0,01$). Statistisch gesehen waren die Steigungen dieser zwei Funktionen identisch. Mittels der Kovarianzanalyse ließ sich jedoch nachweisen, daß sich die beiden Geraden in ihrem Niveau erheblich voneinander unterscheiden ($P \leq 0,01$).

3.2.6.2. Histologie

In der Vehikelkontrolle war die Spermatogenese dem Alter der Tiere entsprechend voll im Gange (Abb. 16). Das histologische Bild entsprach dem Status geschlechtsreifer Tiere.

Die Zufuhr von ALHS unterband die Entwicklung des germinativen Epithels. Es zeigten sich bei dieser Gruppe nur wenige primäre Spermatozyten im Pachytänstadium. Im Tubuluslumen waren vereinzelt unreife Germinativzellen zu finden (Abb. 15).

Der Zusatz von FSH oder LH zu ALHS - in der kleinsten Dosierung - veränderte diesen Zustand nicht (Abb. 8 und 11). Ein Fortschreiten der Spermatogenese war jedoch schon mit einer FSH-Gabe in der mittleren Dosierung erreicht worden. Dies zeigte sich an dem vereinzelt Auftreten von jungen Spermatisiden in der elongierten Form (Abb. 9). Die gleiche Menge LH hatte diesen Effekt nicht (Abb. 12). Bei der höchsten Gonadotropindosis vermochte sich das Germinativum trotz der ALHS-Einwirkung so weit zu entwickeln, daß viele Spermatisiden auftraten und im Lumen sogar mehrere Spermien zu sehen waren (Abb. 10 und 13). Dennoch erreichte die Spermatogenese bei diesen Gruppen nicht den Stand der Vehikelgruppe.

Die histologischen Befunde nach FSH- bzw. LH-Applikation

zusätzlich zu ALHS wurden gemeinsam besprochen, weil sich bei gleicher Dosierung zwischen den beiden Hormonen keine wesentliche Unterschiede ergaben. Nur bei der höchsten Dosierung von FSH wiesen alle Tiere dieser Gruppe Spermien auf, während dies in der LH-Gruppe nur bei vier von zehn Ratten der Fall war. Die Sertolizellen waren in ihrer Größe und in ihrem Funktionszustand unauffällig.

Die alleinige Applikation von FSH oder LH und die gemeinsame Anwendung beider Hormone veränderte das histologische Bild des Germinativums im Vergleich zu der Vehikelkontrolle nicht (Abb. 14, 16).

In der Ausgangskontrolle entsprach der Entwicklungszustand der Samenkanälchen demjenigen juveniler Ratten. Die Spermatogenese war im allgemeinen bis zum Pachytänstadium fortgeschritten (Abb. 17).

3.2.7. Tubulusdurchmesser

Das ALHS verzögerte die Entwicklung des Tubulusdurchmessers in so hohem Maße, daß der Durchschnittswert fast um die Hälfte niedriger lag als bei der Vehikelkontrolle (Abb. 6). Im Vergleich zur Ausgangskontrolle hatte aber doch ein statistisch signifikantes Wachstum stattgefunden ($P \leq 0,01$).

Die niedrigste FSH-Dosis (Tab. 10 und 11) führte bei gleichzeitiger ALHS-Applikation zu einem leichten Anstieg des Durchmessers ($P \leq 0,05$). Ein bemerkenswertes Wachstum erfolgte unter der Zufuhr der mittleren und

Tabelle 10

Wirkung von FSH, LH und ALHS auf Tubulusdurchmesser (Tub.Ø) und Tubuluslänge bei 50 Tage alten Ratten nach einer 30tägigen Behandlungsdauer (Gruppengröße n = 10; $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$).

Gruppe	Behandlung	Tub.Ø (µm)	Tubuluslänge (m)
A	100 µg FSH 0,4 ml ALHS	152,2 ± 3,63	30,14 ± 3,37
B	500 µg FSH 0,4 ml ALHS	198,8 ± 4,11	38,18 ± 1,27
C	1000 µg FSH 0,4 ml ALHS	213,1 ± 5,03	40,72 ± 1,80
D	100 µg LH 0,4 ml ALHS	119,4 ± 8,09	32,21 ± 3,07
E	500 µg LH 0,4 ml ALHS	143,9 ± 7,80	34,91 ± 2,50
F	1000 µg LH 0,4 ml ALHS	208,8 ± 8,46	36,30 ± 2,30
G	100 µg FSH	231,7 ± 5,03	49,14 ± 1,13
H	500 µg FSH	231,0 ± 5,70	50,69 ± 1,88
I	1000 µg FSH	239,9 ± 4,70	46,69 ± 2,03
J	100 µg LH	243,7 ± 4,50	47,77 ± 1,92
K	500 µg LH	244,4 ± 4,26	43,48 ± 1,86
L	1000 µg LH	242,9 ± 3,50	43,77 ± 1,69
M	100 µg FSH 100 µg LH	245,6 ± 6,51	43,62 ± 2,06
N	500 µg FSH 500 µg LH	252,4 ± 2,70	47,47 ± 0,97
O	1000 µg FSH 1000 µg LH	255,2 ± 3,14	48,08 ± 2,02
P	0,4 ml ALHS	139,9 ± 3,57	29,30 ± 0,93
Q	phys. NaCl	247,2 ± 4,20	43,25 ± 1,52
R	Ausgangs- kontrolle (Tötung am 20. Lebenstag)	112,5 ± 2,33	19,90 ± 0,55

Tabelle 11

Tubulusdurchmesser:

Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen

Gruppe	P≤0,05	P≤0,01
A 100 µg FSH 0,4 ml ALHS		B,C,D,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q,R
B 500 µg FSH 0,4 ml ALHS		A,D,E,G,H,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
C 1000 µg FSH 0,4 ml ALHS	I,	A,D,E,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
D 100 µg LH 0,4 ml ALHS		A,B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
E 500 µg LH 0,4 ml ALHS		B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
F 1000 µg LH 0,4 ml ALHS		D,E,I,J,K,L,M,N,O,P,Q,R
G 100 µg FSH		A,B,D,E,P,R
H 500 µg FSH		A,B,D,E,P,R
I 1000 µg FSH	C,	A,B,D,E,F,P,R
J 100 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
K 500 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
L 1000 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
M 100 µg FSH 100 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
N 500 µg FSH 500 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
O 1000 µg FSH 1000 µg LH		A,B,C,D,E,F,P,R
P 0,4 ml ALHS	R,	B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
Q Vehikel		A,B,C,D,E,F,P,R
R Ausgangs- kontrolle	P,	A,B,C,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q

der höchsten FSH-Dosierung ($P \leq 0,01$), wobei die Ergebnisse dieser beiden Gruppen dicht beieinander lagen.

Die Verabreichung von LH zusammen mit ALHS zeigte, daß die steigende LH-Menge nur zum Teil durch das Antiserum abgeblockt werden konnte. Die Wirkung des LH bestand in einem dosisabhängigen Wachstum des Tubulusdurchmessers. Dabei lag aber die Gruppe mit der kleinsten LH-Dosis noch unter der ALHS-Gruppe ($P \leq 0,05$). Hier ist eventuell an einen Einfluß der Zweiteilung des Gesamtversuches zu denken.

Der Tubulusdurchmesser aller Gruppen, die ALHS allein oder in Verbindung mit gonadotropen Hormonen erhalten hatten, lag noch weit unter dem der Vehikelkontrolle ($P \leq 0,01$).

Die Anwendung von FSH und LH vermochte keinen deutlich sichtbaren Erfolg auf das Wachstum des Tubulusdurchmessers auszuüben. Lediglich bei der kombinierten Verabreichung beider Hormone schien sich ein geringes, dosisabhängiges Wachstum dieses Parameters abzuzeichnen.

3.2.8. Tubuluslänge

Das Längenwachstum der Samenkanälchen wurde unter ALHS-Einfluß stark gehemmt, so daß die durchschnittliche Länge nur etwa zwei Drittel des normalen Wertes (Vehikelkontrolle) betrug (Abb. 6; Tab. 10). Der Vergleich mit der Ausgangskontrolle macht deutlich, daß trotz der Immunisierung gegen LH doch noch eine beträchtliche Längenzunahme möglich gewesen war ($P \leq 0,05$).

Führte man gleichzeitig mit ALHS entweder FSH oder LH in steigenden Dosierungen zu, so zeigte sich, daß die

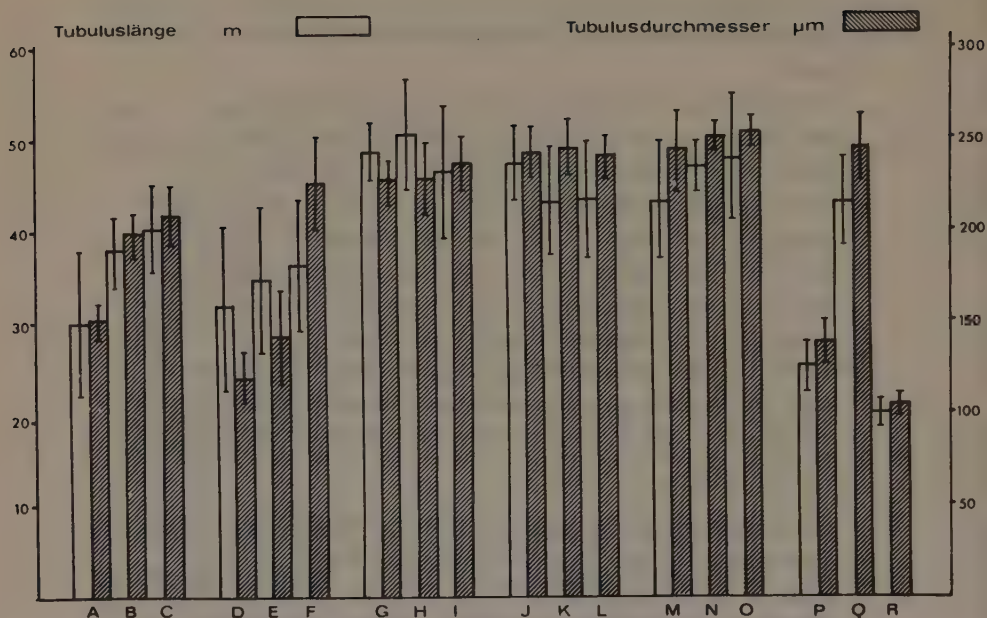


Abb. 6 Auswirkung von FSH, LH und ALHS auf die Entwicklung des Tubulusdurchmessers und der Tubuluslänge bei 50 Tage alten Ratten nach einer 30tägigen Versuchsdauer (Gruppen A bis Q; Gruppe R ist Ausgangskontrolle und wurde am 20. Lebenstag getötet). Die Darstellung gibt den Mittelwert und die Standardabweichung wieder. Die Behandlung der einzelnen Gruppen ist in Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Tubuluslänge mit größer werdender Hormongabe ebenfalls zunahm. Dabei blieben die niedrigsten Dosierungen ohne signifikante Wirkung ($P \geq 0,05$). Bei den höheren Dosierungen erwies sich, daß FSH zu einer stärkeren Zunahme der Tubuluslänge führte als die entsprechende LH-Gabe. Zur Verdeutlichung des unterschiedlichen Wirkungsgrades dieser beiden Gonadotropine unter dem Einfluß von ALHS wurden die Regressionsgleichungen berechnet (Abb. 7). Damit wurde ersichtlich, daß das Längenwachstum der Tubuli seminiferi proportional zu den angewandten Dosierungen, das heißt linear, war. Für die FSH-ALHS-behandelten Gruppen war der Regressionskoeffizient ($b=0,0114$) signifikant ($P \leq 0,01$) für die LH-ALHS-behandelten Gruppen ($b=0,0044$) hingegen nicht ($P \geq 0,05$).

Die Applikation von FSH und LH, allein oder gemeinsam gegeben, bewirkte einen absoluten Anstieg des Längenwachstums, jedoch bestand keine Relation zur Dosierung. Im Vergleich zu der Vehikelkontrolle war die Tubuluslänge bei keiner dieser Gruppen signifikant ($P \geq 0,05$).

Tabelle 12

Tubuluslänge :

Signifikanz der Differenz zwischen den Mittelwerten der Versuchsgruppen

Gruppe		P ≤ 0,05	P ≤ 0,01
A	100 µg FSH 0,4 ml ALHS	C,	G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q,R
B	500 µg FSH 0,4 ml ALHS	J,O,	G,H,R
C	1000 µg FSH 0,4 ml ALHS	H,	A,P,R
D	100 µg LH 0,4 ml ALHS		G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q,R
E	500 µg LH 0,4 ml ALHS		G,H,I,J,N,O,R
F	1000 µg LH 0,4 ml ALHS		G,H,I,J,N,O,R
G	100 µg FSH		A,B,D,E,F,P,R
H	500 µg FSH	C,	A,B,D,E,F,P,R
I	1000 µg FSH		A,D,E,F,P,R
J	100 µg LH	B,	A,D,E,F,P,R
K	500 µg LH		A,D,P,R
L	1000 µg LH		A,D,P,R
M	100 µg FSH 100 µg LH		A,D,P,R
N	500 µg FSH 500 µg LH		A,D,E,F,P,R
O	1000 µg FSH 1000 µg LH	B,	A,D,E,F,P,R
P	0,4 ml ALHS	R,	C,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q
Q	Vehikel		A,D,P,R
R	Ausgangs- kontrolle		A,B,C,D,E,F,G,H,I,J,K,L,M,N,O,Q

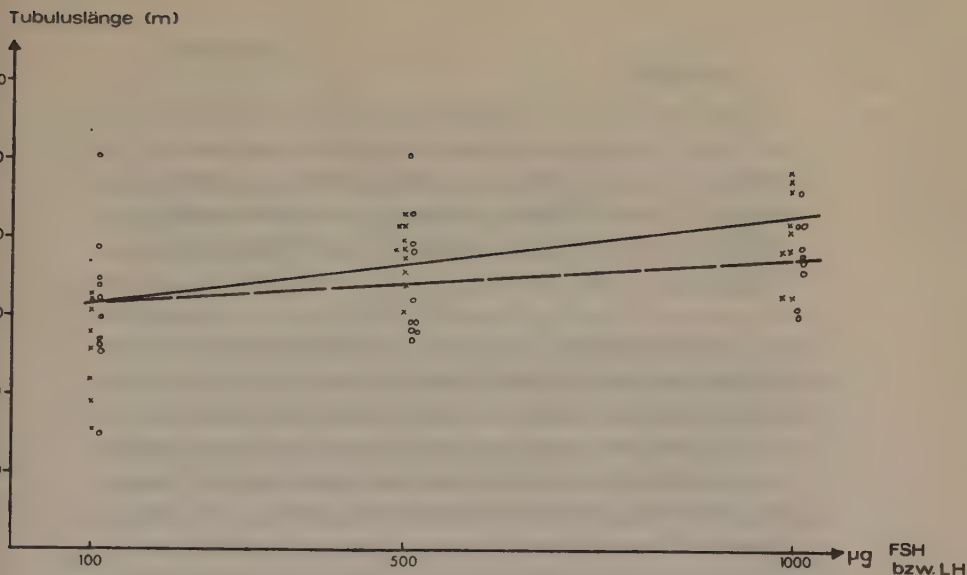


Abb. 7 Die Entwicklung der Tubuluslänge als Funktion der Gonadotropindosierung bei gleichzeitiger ALHS-Applikation.

—— Gleichung für die Gruppen A, B, C (FSH + ALHS) : $y = 31,02 + 0,0114x$; der Regressionskoeffizient (0,0114) ist signifikant ($P \leq 0,01$). Die zugehörigen Einzelwerte der Gruppen sind mit dem Symbol x gekennzeichnet.

--- Gleichung für die Gruppen D, E, F (LH + ALHS) : $y = 32,13 + 0,0044x$; der Regressionskoeffizient (0,0044) ist nicht signifikant ($P \geq 0,05$). Die zugehörigen Einzelwerte der Gruppen sind mit dem Symbol o gekennzeichnet.

Die Prüfungen beider Gleichungen auf Linearität sind positiv. Der Unterschied der beiden Regressionskoeffizienten ist signifikant ($P \leq 0,01$). Die Behandlung der einzelnen Gruppen ist zusammenfassend in Tabelle 1 dargestellt.

4. DISKUSSION

Bisherige Versuche, die spezifischen Wirkungen der Gonadotropine auf männliche Genitalorgane in morphologischer Sicht abzuklären, wiesen auf einen das Wachstum der Tubuli seminiferi stimulierenden Effekt des FSH hin.

Die Längenzunahme der Hodentubuli zeigt während der Entwicklung einen S-förmigen Verlauf mit einer geringen Zunahme nach der Geburt, einem kräftigen Anstieg vor der Pubertät und einem dann noch einige Zeit anhaltenden, schwachen Zuwachs. Für die Untersuchungen über die hormonale Steuerung des Längenwachstums bietet sich die präpubertäre Phase mit der intensiven Wachstumsperiode an, weil hier die Auswirkungen in relativ kurzer Zeit nachweisbar sein sollten. Aus diesem Grunde wurde der Versuch an Ratten im Alter von 20 bis 50 Tagen durchgeführt.

Das ALHS wurde eingesetzt, um die Wirkung eventueller LH-Kontaminationen der FSH-Präparate zu unterdrücken. Diese Versuchsanordnung sollte den spezifischen FSH-Effekt sichtbar machen.

Für die Interpretierung der Versuchsergebnisse sind neben den Kriterien zur Beurteilung der Morphologie des Hodens auch Körpergewicht und akzessorische Geschlechtsdrüsen von Bedeutung. Die Entwicklung der Gonaden zeigt eine Korrelation mit dem Körpergewicht und Nebenwirkungen des ALHS könnten hier einen Niederschlag finden. Das Gewicht der akzessorischen Geschlechtsdrüsen ist als Parameter für die androgene Aktivität einbezogen.

4.1. Körpergewicht

Das einheitliche Ausgangskörpergewicht erlaubt den Schluß, daß die zu Versuchsende auftretenden Abweichungen zwischen den Gruppen auf die unterschiedliche Behandlung zurückzuführen sind. ALHS hat aufgrund seiner Antithyreotropinkontamination (SNOOK, 1968) möglicherweise eine Beeinträchtigung der Gewichtszunahme zur Folge. Das etwas niedrigere Körpergewicht der mit ALHS behandelten Tiere könnte als eine solche Nebenwirkung angesehen werden. Über ähnliche Beobachtungen berichten HAYASHIDA (1963) sowie LEIDL und HANSEL (1973) bei der Long-Evans- bzw. bei der Sprague-Dawley-Ratte. In keinem Fall kam es jedoch bei den hier durchgeführten Versuchen zu einer signifikanten Verminderung des Körpergewichtes im Vergleich zu den Kontrollen. Damit können indirekte Auswirkungen des ALHS auf die Hoden durch eine schlechtere Allgemeinentwicklung weitgehend ausgeschlossen werden.

Die Behandlung mit Gonadotropinen allein gab ein wechselhaftes Bild. Steigende FSH- bzw. LH-Gaben resultierten in einer Tendenz zu einem etwas niedrigeren Körpergewicht. Dies ist möglicherweise durch eine Überdosierung zu erklären. Im Widerspruch dazu standen jedoch die Ergebnisse mit kombinierter FSH-LH-Verabreichung: hier nahm das Körpergewicht mit der steigenden Dosierung zu.

4.2. Hodengewicht

Die ALHS-behandelte Gruppe zeigte deutlich, daß sich die Immunisierung gegen das endogene LH in einer erheblichen Verminderung des Hodengewichtes im Vergleich zur Vehikelkontrolle niederschlug. Da im Gegensatz zur Ausgangskontrolle während der 30 Versuchstage ein Wachstum der

Hoden stattgefunden hatte, erhebt sich die Frage, ob dies auf die Wirkung des FSH zurückgeführt werden kann. Der Vergleich mit der Gruppe, die die niedrigste LH-Dosis zusammen mit ALHS erhalten hatte, machte klar, daß das applizierte LH hier nicht zur Auswirkung kam. Somit lag die Annahme, daß die verabreichte ALHS-Menge für die Ausschaltung des körpereigenen LH ausgereicht hatte, nahe. Deshalb könnte der Hodengewichtszuwachs, der während der Versuchszeit bei der ALHS-Gruppe stattgefunden hatte, durch die Wirkung des FSH verursacht worden sein. LEIDL und HANSEL (1973) bestätigen, daß nach Hemmung der LH-Funktion mit ALHS eine Vergrößerung des Hodengewichtes erfolgte. Das Normgewicht wurde jedoch nicht erreicht. Daraus geht hervor, daß LH eine gewisse Rolle bei der Steuerung des Hodenwachstums spielt.

Die Wirkung des FSH kam bei den Gruppen zum Ausdruck, die FSH bekommen hatten und bei denen das endogene LH und die LH-Kontamination der FSH-Präparate wirkungslos gemacht worden waren. Hier verursachte FSH ein Hodenwachstum, das in Relation zur Dosierung des Gonadotropins stand. In Zusammenhang mit dieser Effektivität des FSH stehen die Beobachtungen von MIYACHI et al. (1973) sowie von OJEDA und RAMIREZ (1972), wonach der FSH-Spiegel im Blutplasma vor der Pubertät sehr hoch ist und dieses Hormon demnach in diesem Zeitabschnitt eine entsprechende Bedeutung haben muss.

Die mittlere und die höchste LH-Applikation konnten trotz ALHS-Verabreichung ein Wachstum der Gonaden hervorrufen, das heißt, daß die applizierte ALHS-Dosis nicht ausgereicht hatte, um die hohe LH-Menge zu neutralisieren. Es läßt sich aber aussagen, daß der dosisabhängige Gewichtszuwachs nach kombinierter FSH-ALHS-

Zufuhr nur durch die FSH-Wirkung bedingt war, weil LH in einer Dosis von 100 µg bei gleichzeitiger Gabe von ALHS keine Gewichtszunahme des Hodens auslöste. Somit muß das ALHS bei den FSH-behandelten Gruppen ausgereicht haben, um sowohl das körpereigene LH als auch die LH-Kontamination der angewandten FSH-Präparate weitgehend außer Funktion zu setzen.

Die Applikation der gonadotropen Hormone allein führte weder nach FSH- noch nach LH-Verabreichung zu einer im Vergleich zur Vehikalkontrolle signifikanten Steigerung des Hodengewichtes. Nur bei der kombinierten Anwendung von FSH und LH in der hier gewählten Höchstdosierung (1000 µg FSH + 1000 µg LH) war ein signifikanter Gewichtszuwachs zu beobachten. Dieses im Vergleich zu den Gruppen mit alleiniger FSH-Behandlung erhöhte Gewicht der Gonaden ($P \leq 0,05$) läßt einen synergistischen Effekt der beiden Gonadotropine vermuten, wie es auch bei der hypophysektomierten Ratte von WOODS und SIMPSON (1961), ORTAVANT und COUROT (1967) sowie von LOHSTROH (1969) beschrieben wurde.

4.3. Gewicht der akzessorischen Geschlechtsdrüsen

Das niedrige Gewicht der Prostata und der Samenblasen nach ALHS-Einwirkung, das in vorliegendem Versuch festgestellt wurde, steht in Einklang mit den Beobachtungen von LEIDL und HANSEL (1973). Da die zusätzliche Verabreichung von LH keinen signifikanten Zuwachs bewirkte, kann auch auf Grund dieser Parameter gesagt werden, daß die applizierte ALHS-Dosis das endogene und das zugeführte LH weitgehend ausgeschaltet hat, wie es bei der Besprechung der Hodengewichte bereits angenommen worden ist.

Nach LOHSTROH et al. (1963) ist jedoch umstritten, ob der Effekt von ALHS ausschließlich auf die Neutralisierung des LH zurückgeführt werden kann. Nach ihren Darstellungen verstärkte ALHS bei der Ratte - zwei Monate nach Hypophysektomie gegeben - die gonadale Atrophie. Die akzessorischen Geschlechtsdrüsen wurden nicht betroffen. Da aber ein Zeitraum von zwei Monaten sicher ausreicht, um alle hypophysären Hormone abzubauen (WOODS und SIMPSON, 1961), kann diese Wirkung nicht der Hemmung "einer unbekannten, residualen LH-Aktivität" zugeschrieben werden, sondern müßte vielmehr als das Ergebnis einer zusätzlichen, immunologischen Streßwirkung angesehen werden. In vorliegendem Versuch ist jedoch nachgewiesen worden, daß ein allgemeiner Streß durch das Anti-Serum auszuschließen war, da der Gesamtorganismus durch ALHS nicht beeinträchtigt und die Spezifität dieses Serums durch die Einwirkung auf das Genitale allein erkenntlich wurde.

Die FSH-ALHS-Behandlung zeigte, daß trotz der Neutralisation des körpereigenen LH eine Gewichtszunahme der akzessorischen Geschlechtsdrüsen erfolgte. Es ist nach den Beschreibungen von ODELL (1973) denkbar, daß FSH einen androgenstimulierenden Effekt hat. Nach seinen Angaben steigerte FSH bei der hypophysektomierten Ratte die Testosteronsekretion. Der Autor deutete dies als synergistischen Effekt des FSH in Verbindung mit LH. Somit könnte ein erhöhtes Wachstum der Prostata und der akzessorischen Geschlechtsdrüsen, wie es im vorliegenden Versuch der Fall war, als eine FSH-bedingte Wirkung angesehen werden. Nach Meinung vieler Autoren (WOODS und SIMPSON, 1961; LOHSTROH et al., 1958; ORTAVANT, COUROT und DE REVIERS, 1969; COUROT, 1971) hat FSH jedoch keinen Einfluß auf die Entwicklung der akzessori-

schen Geschlechtsdrüsen. Sie führten das erhöhte Gewicht dieser Organe nach FSH-Applikation immer auf die LH-Verunreinigungen der FSH-Präparate zurück und wiesen damit gleichzeitig auf die Schwierigkeiten hin, eine Aussage über die Einzelwirkung des FSH zu machen.

Die Gegenüberstellung der Gruppen, die nur eines der beiden Gonadotropine bekommen hatten, zu den Gruppen, die beide Hormone gleichzeitig erhalten hatten, erwies, daß FSH in Kombination mit LH einen additiven Effekt auf das Gewicht von Samenblasen und Prostata ausübte. Ein Beleg für einen Synergismus konnte anhand dieser Ergebnisse nicht erstellt werden.

4.4. Interstitium

Das niedrige Gewicht des Interstitiums in der Gruppe, die ALHS erhalten hatte, war die Folge einer starken Unterentwicklung dieses Gewebes. Morphologische Veränderungen und Degenerationen, wie sie hier auftraten, wurden von HAYASHIDA (1963) bei Ratten beschrieben, die passiv mit ALHS immunisiert worden waren. Auch nach aktiver Immunisierung mit artfremdem LH zeigten Ratte und Kaninchen (WAKABAYASHI, 1965) ähnliche histologische Ergebnisse.

Mit hohen Gonatropingaben konnte diese Atrophie zum Teil verhindert werden. In Übereinstimmung mit den Resultaten, die hier mit FSH erzielt wurden, stehen auch die Feststellungen von WOODS und SIMPSON (1961). Demnach bewirkte FSH bei der hypophysektomierten Ratte eine partielle Aufhebung der interstitiellen Degeneration, was die Autoren aber auf die LH-Kontaminierung

der FSH-Präparate zurückführten. Von LEIDL und HANSEL (1973) wurde eine Volumenzunahme des intertubulären Gewebes nach FSH-Injektionen und gleichzeitiger antiandrogener Behandlung festgestellt. Dies steht mit vorliegenden Ergebnissen in Einklang: da FSH trotz der ALHS-Verabreichung eine Größenzunahme der Leydigzellen bewirkte und die LH-Kontamination als Ursache hierfür ausschied, mußte angenommen werden, daß FSH einen gewissen Einfluß auf die Androgenstimulierung hatte. Eine Grundlage für die These, daß FSH eine Wirkung auf die Leydigzellen bzw. auf die Androgenbildung hat, geben vielleicht die Beobachtungen von LIANG und LIANG (1970) sowie HOCHEREAU DE REVIERS et al. (1972), wonach bei der Ratte nach Hemikastration eine Hypertrophie des Interstitiums eingetreten ist. Diese Hypertrophie ist möglicherweise eine Folge des FSH-Spiegels, der nach Hemikastration ansteigt (SWERDLOFF et al., 1971) wobei der LH-Spiegel aber unverändert bleibt.

Anzeichen einer Hypertrophie der Leydigzellen fanden sich bei den ausschließlich mit Gonadotropinen behandelten Tieren. Diese Wirkung auf das Interstitium fanden auch HITZEMANN (1971) bei der Maus und OKADA (1970) bei der Ratte.

4.5. Germinativum

Die Wirkung des ALHS bestand in einer Hemmung der Spermatogenese, wie sie auch von LEIDL und HANSEL (1973) bei der Ratte beschrieben wurde. In Übereinstimmung damit stehen die Beobachtungen von HAYASHIDA (1963), wonach ALHS nach neuntägiger Applikation die Ausbildung und Reifung von Spermatiden hemmte. Er schrieb die Stagnierung der generativen Prozesse teilweise auch den

unphysiologischen Temperaturen zu, da die Gonaden infolge der Rückbildung in den Inguinalbereich zurückgewandert und somit einer wärmeren Umgebung ausgesetzt waren.

Die Verabreichung von Gonadotropinen in hohen Dosierungen konnte diese degenerativen Vorgänge begrenzt wieder aufheben. Das ermöglicht die Aussage, daß sowohl FSH als auch LH trotz gleichzeitiger ALHS-Einwirkung die Bildung reifer Spermatiden anregen bzw. die Proliferation des germinativen Epithels wieder stimulieren konnten. Ob quantitative Unterschiede in bezug auf die Aktivierung der Zellteilungsvorgänge zwischen FSH und LH bestehen, ließ sich aus der hier gewählten Versuchsanordnung nicht ableiten. In der Literatur finden sich einige Hinweise auf derartige Unterschiede. So zeigten Untersuchungen an Ratten (HITZEMANN, 1971) und Rhesusaffen (KAR et al., 1966), daß nach FSH-Zufuhr eine höhere Anzahl an Spermatozyten und mitotischen Teilungsformen zu finden waren als nach LH. Objektive Untersuchungsmethoden (HARVEY, 1966; ORTAVANT et al., 1969), wie z. B. quantitative Auswertung der Spermatogenese und die Bestimmung des Hodengewichtes, bestätigen diese auf subjektiven Methoden beruhenden Aussagen über die Wirkung des FSH. Auch in vorliegendem Versuch konnte die sowohl nach FSH als auch nach LH beobachtete Aktivierung der Zellproliferation durch die Gewichtszunahme des Germinativums objektiviert werden.

Aus der Tatsache, daß nach Anwendung von FSH bei Ausschaltung der LH-Wirkung im Vergleich zu der ALHS-Kontrolle ein signifikanter Gewichtsanstieg des Germinativums festzustellen war, geht die Bedeutung dieses Gonado-

tropins für die Steuerung des Wachstums hervor.

Das im Vergleich zur Vehikelkontrolle stark herabgesetzte Gewicht des Germinativums bei der Gruppe, deren endogenes LH durch ALHS wirkungslos gemacht worden war, erwies, daß auch dem LH eine gleichgerichtete Wirkung auf das Wachstum dieses Gewebeanteils zukommt.

Eine Aussage über mögliche Unterschiede zwischen LH und FSH ist aus den weiter oben dargelegten Gründen jedoch nicht möglich.

4. 6. Wachstum der Tubuli seminiferi

Die Entwicklung der Tubuli unter FSH- oder LH-Einfluß steht vermutlich mit der in diesem Versuch beobachteten Zellproliferation in Zusammenhang. Es kann aber nicht abgeklärt werden, ob die vermehrten Zellteilungen eine Vergrößerung der Tubuli induzieren oder ob umgekehrt eine Vergrößerung der Tubuluswand die darin befindlichen zellulären Elemente zu einer erhöhten Teilungsaktivität anregt.

Die bei den Tubuluslängen der einzelnen Gruppen festgestellten Ergebnisse standen in Analogie zu den Resultaten, die sich aus den Gewichten des Germinativums ergeben hatten. Daraus läßt sich ableiten, daß beide Gonadotropinpräparate eine Stimulierung auslösten. Ob dem FSH ein spezifischer Effekt auf das Tubuluswachstum zukommt, kann aus den Ergebnissen nicht schlüssig abgeleitet werden. Fest steht, daß FSH bei der Ausschaltung der Wirkung von endogenem und exogenem LH ein dosisabhängiges, signifikantes Längenwachstum bewirkt hat ($P \leq 0,01$). Eine derartige Eigenschaft wird dem FSH von einigen Autoren zugeschrieben. FIGAROVA (1967) stellte schon zwei Tage nach

FSH-Verabreichung eine signifikante Längenzunahme der Hoden-tubuli bei der intakten Ratte fest. LEIDL und HANSEL (1973) zeigten, daß FSH bei Unterdrückung der androgenen Aktivität ein signifikantes Längenwachstum der Samenkanälchen bei Ratten bewirkte. Auch beim Lamm (COURROT, 1971) erwies sich, daß dieses Gonadotropin bei der Steuerung des Wachstums der Tubuli seminiferi eine wichtige Rolle spielt.

Der Effekt von LH allein konnte mittels der vorliegenden Versuchsanordnung nicht angesprochen werden, da immer die Beteiligung des körpereigenen FSH und auch die FSH-Kontaminationen der LH-Präparate berücksichtigt werden müssen. Eine Dosisabhängigkeit des Längenwachstums ließ sich nicht nachweisen ($P \geq 0,05$).

Schlußfolgerung

Wesentliche Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die Wirkung des FSH auf die Entwicklung des Genitale, insbesondere auf das Wachstum der Tubuli seminiferi, zu überprüfen. Um den alleinigen FSH-Effekt abgrenzen zu können, war es zunächst erforderlich, das körpereigene LH, welches die Genitalfunktionen ebenfalls beeinflusst, auszuschalten. Hierzu wurde Anti-LH-Serum verwendet, dessen Spezifität und Effektivität nachgewiesen wurde. Die ausreichende Hemmung des endogenen LH wurde aus dem Befund abgeleitet, daß trotz Zufuhr von relativ hohen LH-Dosen Ausfallerscheinungen an den von LH abhängigen Erfolgsorganen auftraten. Die Spezifität des ALHS ging daraus hervor, daß Entwicklungsstörungen des Gesamtorganismus, die eine negative Auswirkung auf das Genitale zur Folge haben könnten, nicht beobachtet wurden. Die in vorliegendem Versuch festgestellten Zunahmen des Längenwachstums der Tubuli seminiferi nach gleichzeitiger ALHS- und FSH-Applikation werden deshalb als Beweis angesehen, daß FSH allein in der Lage ist, dieses Wachstum direkt oder indirekt zu veranlassen.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In vorliegendem Versuch wurde der Einfluß von FSH und LH auf das Wachstum der Tubuli seminiferi bei der präpubertären Ratte überprüft.

5.1. Zur Ausschaltung der Wirkung von eventuellen LH-Kontaminationen der FSH-Präparate und zur Neutralisierung des endogenen LH wurde ein Anti-LH-Serum (ALHS) verwendet, das von mit bovinem LH-83 behandelten Zuchtstuten stammte. Als FSH und LH sind aus tierischen Hypophysen gewonnene Präparate eingesetzt worden.

5.2. Jeweils 10 Sprague-Dawley Ratten erhielten täglich vom 20. bis 49. Lebenstag pro 100 g Körpergewicht FSH oder LH in steigenden Dosierungen (100, 500, 1000 µg) und zusätzlich 0,4 ml ALHS subkutan verabreicht. Weitere Gruppen bekamen unter Beibehaltung dieses Dosierungsschemas lediglich FSH (100, 500, 1000 µg) bzw. LH (100, 500, 1000 µg) allein oder in Kombination miteinander (100 µg FSH + 100 µg LH; 500 µg FSH + 500 µg LH; 1000 µg FSH + 1000 µg LH). Als Kontrollgruppen dienten eine Ausgangskontrolle (Tötung zu Versuchsbeginn) und eine Vehikelkontrolle (physiologische NaCl). Das Injektionsvolumen wurde bei allen Tieren durch zusätzliche Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösung gleichgehalten.

5.3. Die Wirkung der vorgenommenen Behandlung wurde nach Tötung am 50. Lebenstag an den Parametern Körpergewicht, Hodengewicht und Gewicht der akzessorischen Geschlechtsdrüsen beurteilt.

Nach Bestimmung des Volumens des Germinativums (V) mittels des prozentualen Anteiles dieses Gewebes am Hodenparenchym und nach Ermittlung des durchschnittlichen Tubulusradius (d) konnte nach der Formel

$$L = \frac{V}{\left(\frac{d}{2}\right)^2 \pi} \quad \text{die Gesamttubuluslänge (L) berechnet werden.}$$

Dabei wurde das Hodengewicht dem Hodenvolumen gleichgesetzt.

- 5.4. Nach Einsatz von ALHS blieb bei ungestörter Körpergewichtsentwicklung das Längenwachstum der Tubuli ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 29,30 \pm 0,93$ m) gegenüber den unbehandelten Tieren ($43,25 \pm 1,52$ m) weit zurück ($P \leq 0,01$). Durch Zufuhr von LH in steigenden Dosierungen konnte die ALHS-Hemmwirkung nur mit $500 \mu\text{g}$ oder $1000 \mu\text{g}$ überwunden werden ($34,91 \pm 2,50$; $36,30 \pm 2,30$ m). Die Applikation von FSH führte zu einer dosisabhängigen Zunahme ($b = 0,0114$; $P \leq 0,01$) der Tubuluslänge ($30,14 \pm 3,37$; $38,18 \pm 1,27$; $40,72 \pm 1,80$ m), wobei nur die Tubuluslänge der Gruppe mit der niedrigsten FSH-Dosis signifikant kleiner war ($P \leq 0,01$) als die der Vehikelkontrolle.

Die alleinige Anwendung von FSH ($49,14 \pm 1,13$; $50,69 \pm 1,88$; $46,69 \pm 2,03$ m) oder LH ($47,77 \pm 1,92$; $43,48 \pm 1,86$; $43,77 \pm 1,69$ m) bzw. die Kombination dieser Präparate ($43,62 \pm 2,06$; $47,47 \pm 0,97$; $48,08 \pm 2,02$ m) hatte keinen Einfluß auf das Längenwachstum der Tubuli ($P \geq 0,05$).

- 5.5. Aus den Ergebnissen wird gefolgert, daß ALHS in der Lage war, das endogene LH und zusätzlich zugeführtes LH spezifisch auszuschalten. Es läßt sich weiterhin ableiten, daß das Wachstum der Tubuli seminiferi durch Gonadotropine reguliert wird, wobei dem FSH möglicherweise eine besondere Bedeutung zukommt.

SUMMARY

The influence of FSH and LH upon the growth of seminiferous tubules in prepuberal rats was examined in this experiment.

- 5.1. Anti-LH-Serum (ALHS) originating from LH-B3-treated draft mares was used to eliminate the effect of eventual LH-contaminations of the FSH-preparations and to neutralize the endogenous LH, FSH and LH utilized here were preparations from pituitary glands of animals.
- 5.2. Groups consisting of 10 Sprague-Dawley rats each received daily per 100 g body weight increasing dosages (100, 500, 1000 μ g) of FSH or LH and additionally 0,4 ml ALHS by subcutaneous injections. With the same dosage scheme other groups were given only FSH (100, 500, 1000 μ g) respectively LH (100, 500, 1000 μ g) alone or combined (100 μ g FSH + 100 μ g LH; 500 μ g FSH + 500 μ g LH; 1000 μ g FSH + 1000 μ g LH). As control there existed one initial group (sacrificed at the beginning of the experiment) and one group which received the vehicle (sodium chloride). The volumes of the injections were equalized in all animals by additional applications of sodium chloride.
- 5.3. The effect of the treatment performed was judged by the factors body weight, testicular weight and the weight of the accessory glands. Total tubular length (L) could be calculated by the formula

$$L = \frac{V}{\left(\frac{d}{2}\right)^2 \pi} \quad \text{after determination of the germinative volume (V)}$$

occupied by the percentage part of this tissue in the

testicular parenchyma and after finding the average tubular diameter (d). The testicular weight was taken here as equivalent for the testicular volume.

- 5.4. The use of ALHS proved to suppress extremely longitudinal tubular growth ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}} = 29,30 \pm 0,93$ m) in comparison to untreated animals ($43,25 \pm 1,52$). The inhibiting effect of ALHS could be overcome only by addition of LH in increasing dosages of 500 or 1000 μ g ($34,91 \pm 2,50$; $36,30 \pm 2,30$ m). Application of FSH caused a dosage related increase ($b = 0,0114$; $P \leq 0,01$) of tubular length ($30,14 \pm 3,37$; $38,18 \pm 1,27$; $40,72 \pm 1,80$ m) showing the tubular length only in the group treated with the lowest FSH-dosage to be significantly smaller than in the vehicle group ($P \leq 0,01$).

The use of FSH ($49,14 \pm 1,13$; $50,69 \pm 1,88$; $46,69 \pm 2,03$ m) or LH ($47,77 \pm 1,92$; $43,48 \pm 1,86$; $43,77 \pm 1,69$ m) or both hormones together ($43,62 \pm 2,06$; $47,47 \pm 0,97$; $48,08 \pm 2,02$ m) did not have any effect upon tubular growth.

- 5.5. The results of this experiment lead to the conclusion that ALHS was capable of eliminating specifically endogenous LH and additionally exogenous LH. Moreover, the growth of the seminiferous tubules is supposed to be regulated by gonadotropins where FSH may play an essential role.

Die auf den folgenden Seiten abgebildeten Fotografien zeigen Hodenquerschnitte von Ratten, die am 50. Lebens- tag nach einer Versuchsdauer von 30 Tagen getötet wor- den waren.

Die jeweils angegebene Behandlung mit FSH, LH, Anti-LH- Serum und physiologischer NaCl bezieht sich auf 100 g Körpergewicht/Tag.

Alle Aufnahmen wurden mit dem Fotomikroskop Zeiss II bei einem Vergrößerungsmaßstab von 1 : 63 aufgenommen.

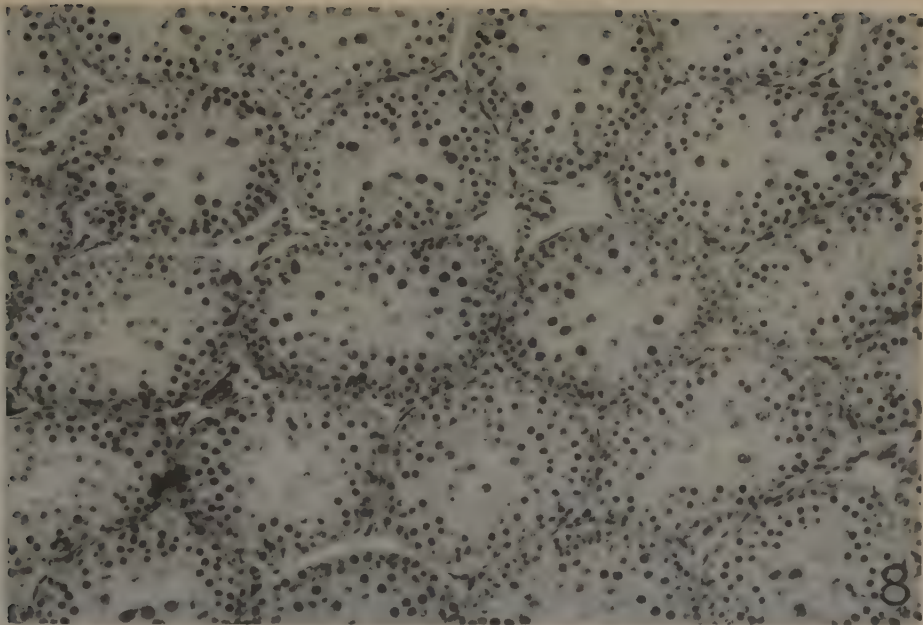


Abb.8: 100µg FSH+0,4 ml ALHS; Zellarmes Germinativum, die Spermatogenese ist nur bis zum Pachytänstadium der primären Spermatozyten ausgebildet. Atrophisches Interstitium.

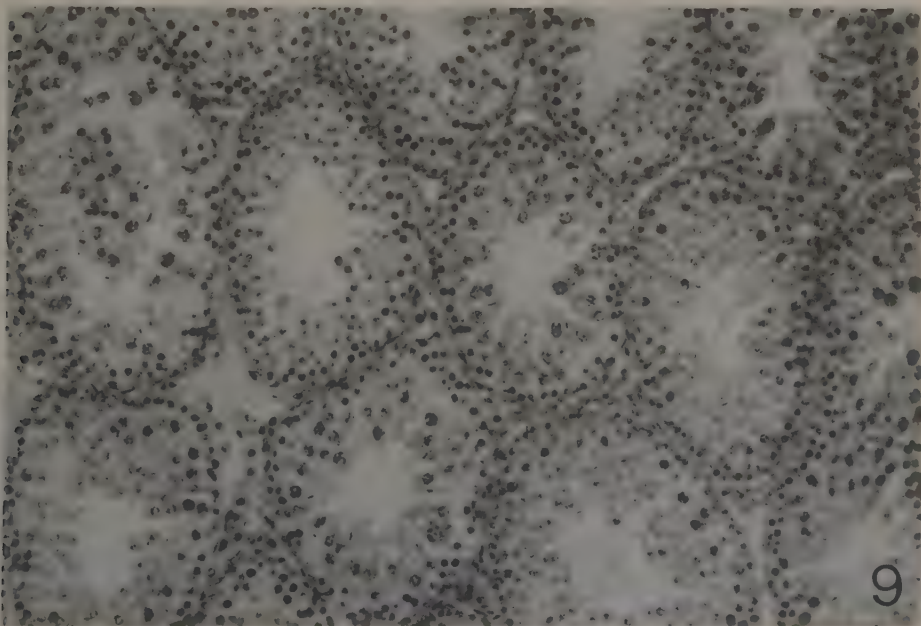


Abb.9: 500µg FSH+0,4 ml ALHS; Zellarmes Germinativum, vereinzelt Spermatiden in elongierter Form. Atrophisches Interstitium.

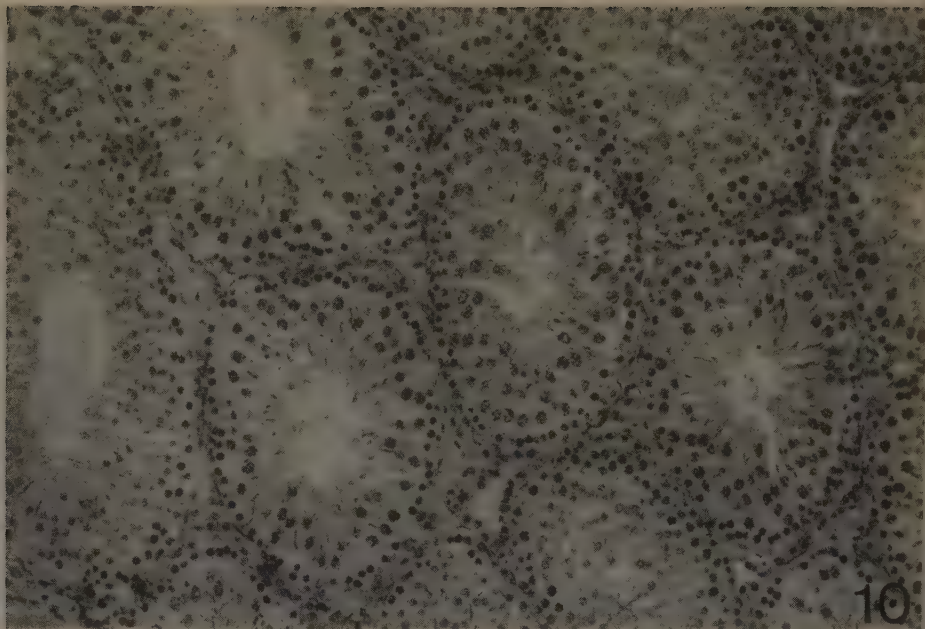


Abb.10: 1000ug FSH+0,4 ml ALHS;Voll ausgebildete Spermatogenese,Zellgehalt jedoch unter der Norm,im Interstitium wenige degenerierte Zellen

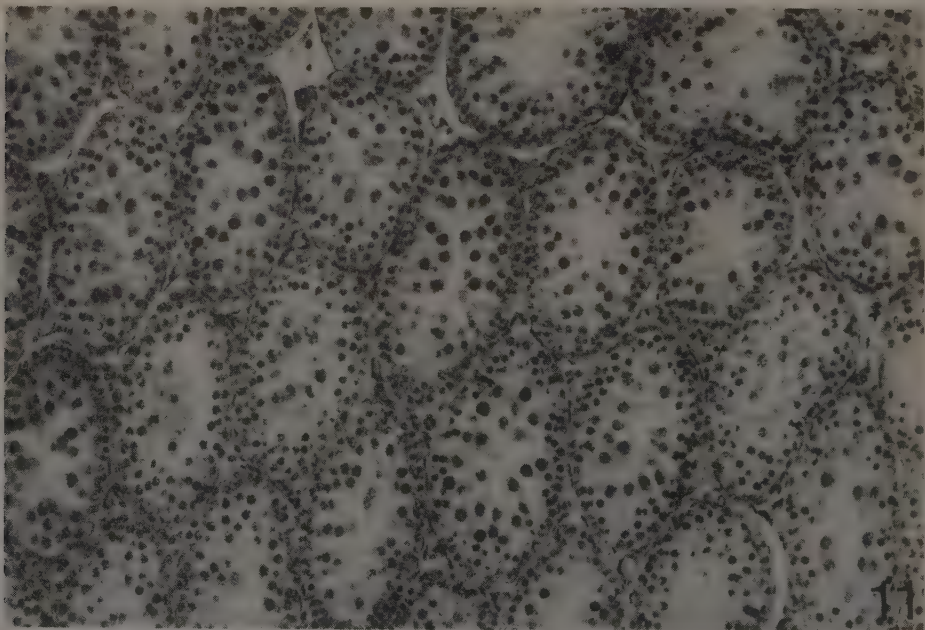


Abb.11: 100ug LH+0,4 ml ALHS;Stark atrophisches Germinativum,die Spermatogenese stagniert beim Pachytänstadium der primären Spermatozyten. Atrophisches Interstitium.

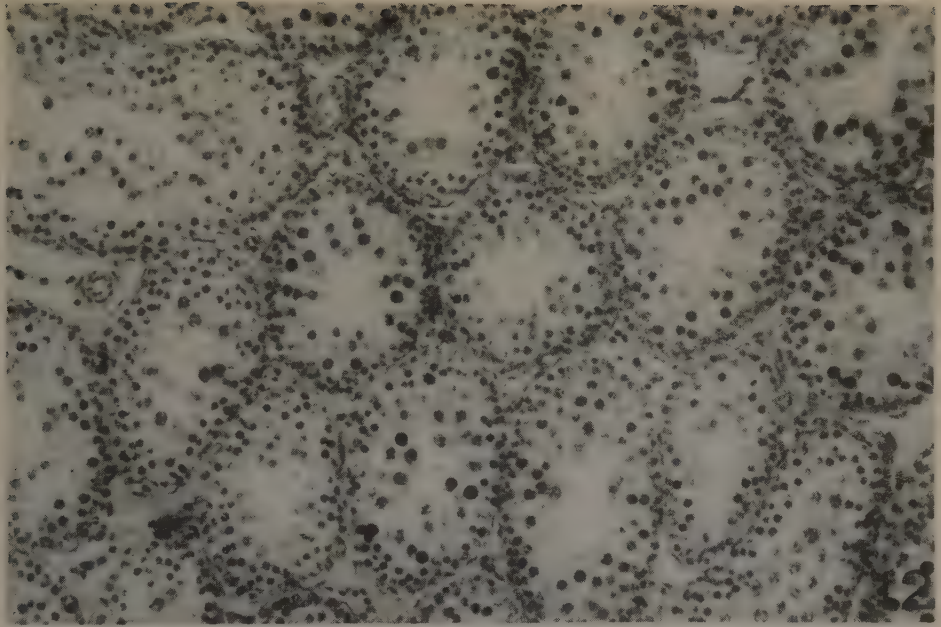


Abb.12: 500µg LH+ 0,4 ml ALHS;Deutliche Atrophie des Germinativums mit vereinzelt auftretenden Spermatiden.Atrophisches Interstitium.

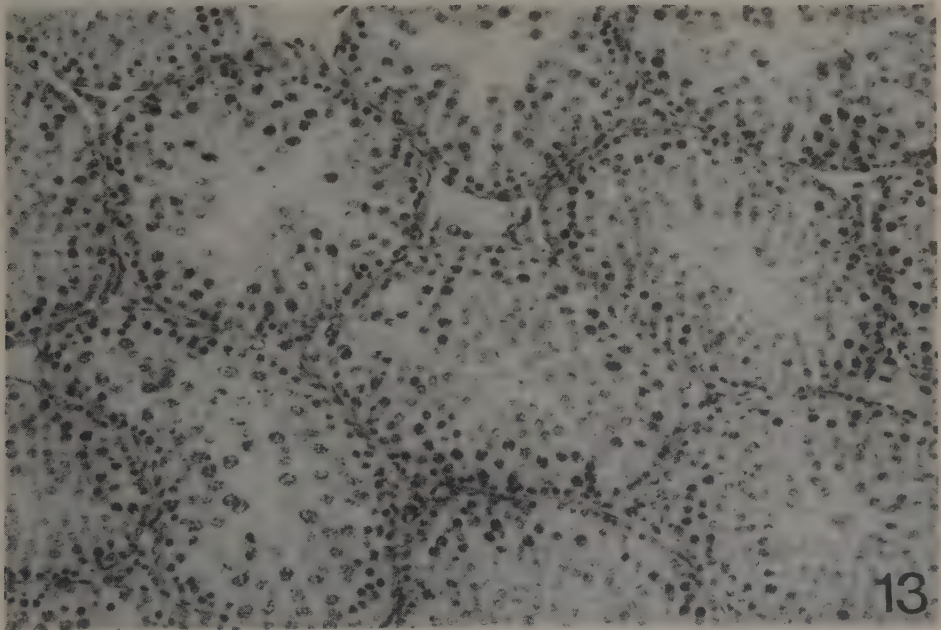


Abb.13: 1000µg LH+ 0,4 ml ALHS;Voll ausgebildete Spermatogenese,doch seltenes Auftreten von reifen Zellformen.Atrophisches Interstitium.

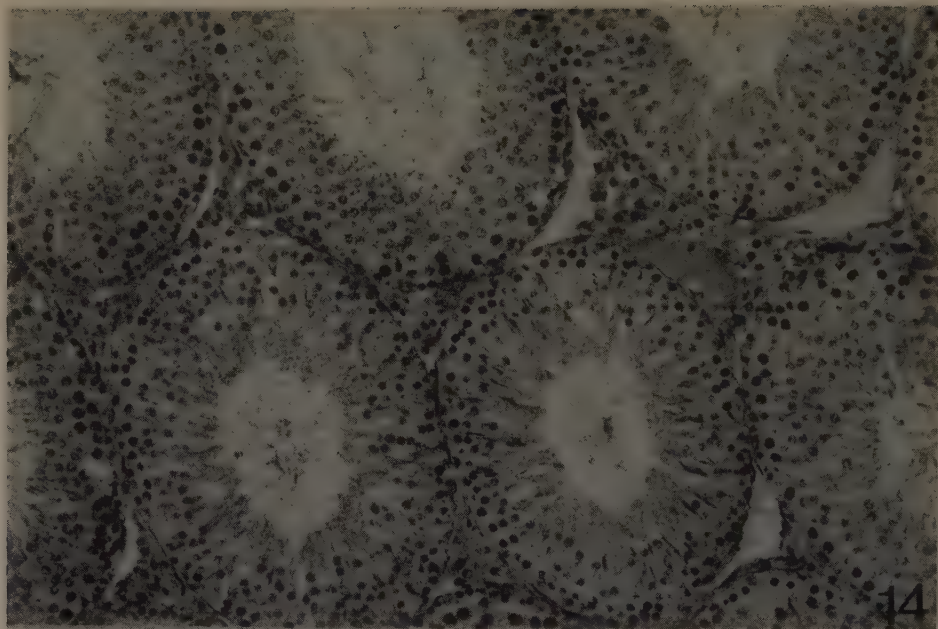


Abb.14: 1000µg FSH+1000µg LH; Die Spermatogenese ist voll im Gange, das Interstitium zeigt normale Verhältnisse.

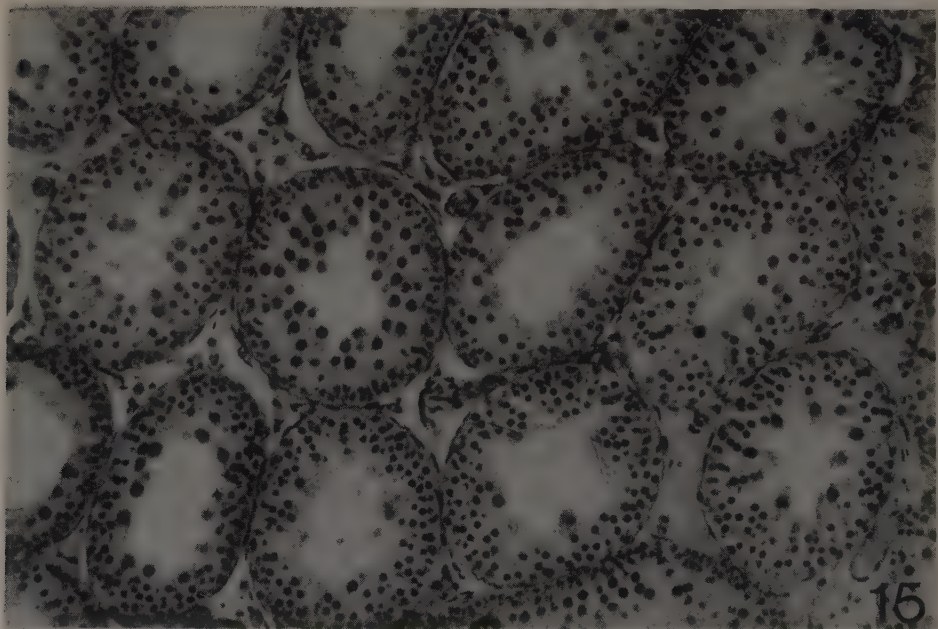


Abb.15: Stark atrophisches Germinativum, degenerierte Zellformen und unvollendete Spermatogenese, wenige primäre Spermatozyten im Pachytänstadium, atrophisches Interstitium. (0,4 ml ALHF)

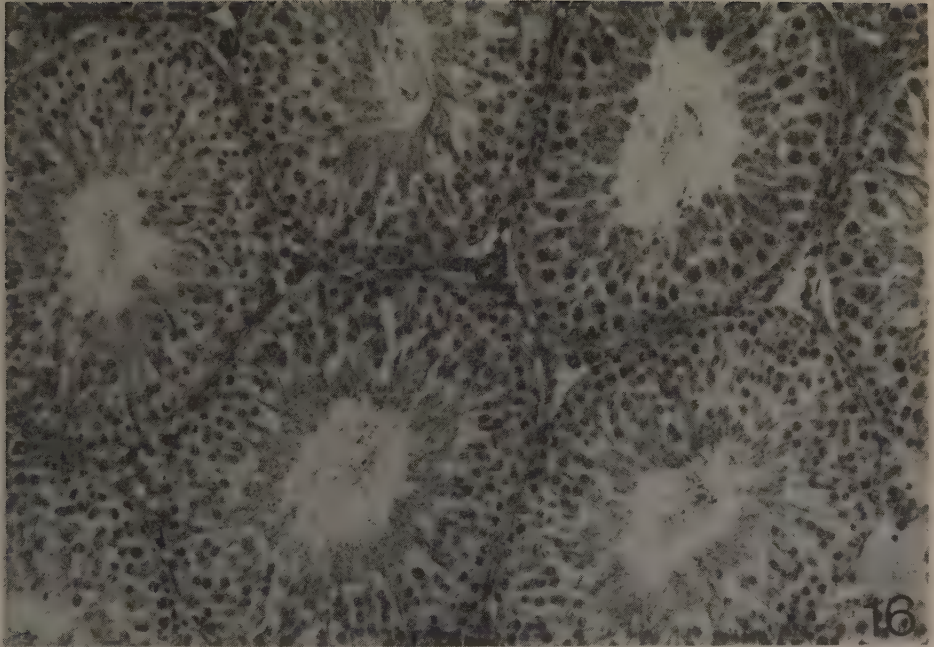


Abb. 16: Vehikelkontrolle (Phys.NaCl); Normale, voll ausgebildete Spermatogenese und physiologische Verhältnisse des Interstitiums.

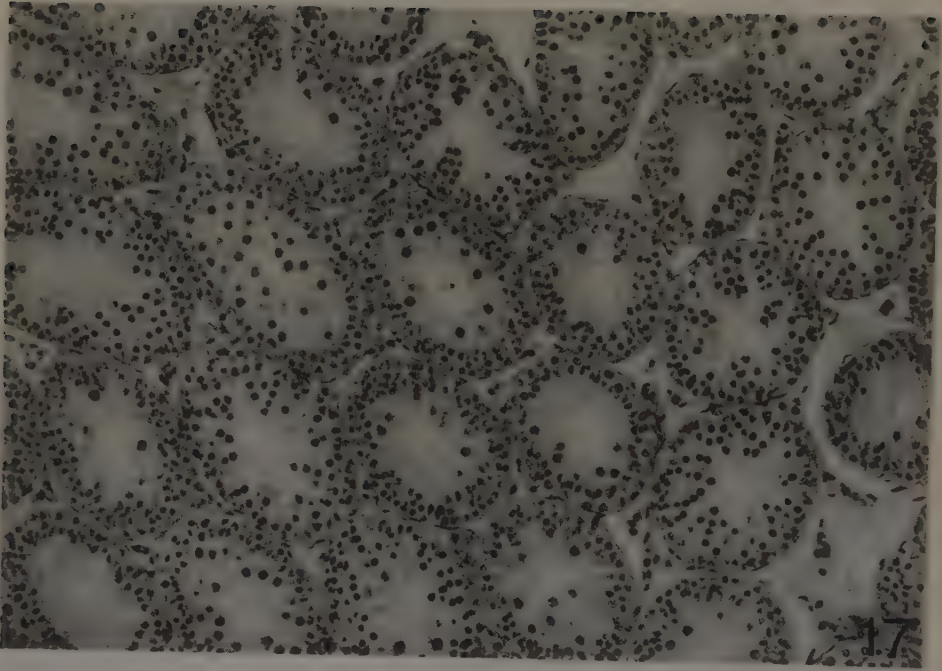


Abb.17: Hodenquerschnitt einer 20 Tage alten, normalen Ratte. Die Spermatogenese ist - dem Alter entsprechend - bis zum Pachytänstadium der primären Spermatozyten vorangeschritten. Das Interstitium zeigt normale Verhältnisse.

7. LITERATURVERZEICHNIS

ATTAL J. und M. COUROT (1963): Développement testiculaire et établissement de la spermatogénèse chez le taureau.
Ann. Biol. anim. Biophys. 3 219-241

BAHNER F. und G. SCHWARZ (1959): Experimentelle Pubertas praecox bei Ratten durch Testosteron.
Acta endocr. 30 574-584

BASCOM K.F. und H.L. OSTERUD (1925): Quantitative studies of the testicle. II: Pattern and totale tubule length in the testicles of certain common mammals.
Anat. Rec. 37 159-169

BASCOM K.F. und H.L. OSTERUD (1927): Quantitative studies of the testis. III: A numerical treatment of the pig testis.
Anat. Rec. 37 63-82

BEAUMONT H. M. und A. M. MANDL (1963): A quantitative study
of primordial germ cells in the male rat
J. Embryol. exp. Morph. 2 715-740

v. BERSWORDT-WALLRABE R., STEINBECK H. und F. NEUMANN (1968):
Effects of FSH on the testicular structure
of rats.
Endokrinologie 53 35-42

BOCABELLA A. V. (1963): Reinitiation and restoration of spermatogenesis with testosterone propionate and other hormones after a long term post hypophysectomy regression period
Endocr. 72 787-798

CASTRO A. E., SEIGUER A. C. und R. E. MANCINI (1970): Electron microscopic study of the localisation of labeled gonadotrophins in the Sertoli- and Leydig cells of the rat.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133 582-586

CASTRO A. E., ALONSO A. und R. E. MANCINI (1972): Localisation of FSH and LH in the rat testis using immunohistological tests.
J. Endocr. 52 129-136

CHARNY C. W., CONSTON A. S. und D. R. MERANZE (1952): Testicular developmental histology
Annls. N. Y. Acad. Sci. 55 597-608

CLERMONT Y. und C. HUCKINS (1961): Microscopic anatomy of the sex cords and seminiferous tubules in growing and adult male albino rats
Am. J. Anat. 108 78-98

CLERMONT Y. und S. C. HARVEY (1965): Duration of the cycle of the seminiferous epithelium of normal, hypophysectomized and hypophysectomized - hormone treated albino rats
Endocr. 76 80-89

COREY E. L. (1930) : Fetal and early postnatal responses of rat gonads to pituitary injections
Physiol. Zool. 3 379-391

COUROT M. (1962) : Action des hormones gonadotropes sur le testicule de l'agneau impubère. Réponse particulière de la lignée sertolienne
Anls. Biol. Anim. Biochim. Biophys. 2 157-162

- COURROT M. (1965) : Action des hormones gonadotropes
sur le testicule de l'agneau
Annls. Biol. Anim. Biochim. Biophys. 5 145-149
- COURROT M. (1971) : Etablissement de la spermatogénèse chez l'agneau.
Etude expérimentale de son contrôle gonadotrope;
Importance des cellules de la lignée sertolienne.
Thèse de doctorat d'état es-sciences naturelles.
Université Paris
- CURTIS G. M. (1918): The morphology of the mammalian seminiferous
tubule
Am. J. Anat. 24 339-394 (zitiert nach LEIDL und
HANGEL, 1973)
- DAVIES A. G. (1970): Histological changes in the seminiferous
tubules of immature mice following administration
of gonadotropins
J. Reprod. Fert. 25 21-28
- DEBELJUK L., ARIMURA A. und A. W. SCHALLY (1973): Pituitary and
serum FSH and LH after massive and selective
depletion of the germinal epithelium in the rat
testis
Endocr. 92 48-54

FIGAROVA V. (1967): The growth of the testis under the influence
of gonadotropin

Folia morph. 15 108-113

GANS E. und G. P. van RES (1966): Studies on the testicular
augmentation assay method for FSH

Acta endocr. Copenh. 52 573-582

GREEP R. O., FEVOLD H. L. und F. L. HISAW (1936): Effects of
two hypophyseal gonadotropic hormones on the
reproductive system of the male rat

Anat. Rec. 65 261-271

HALL P. F. (1970): Endocrinology of the Testis. In : The testis,
vol. 2, eds. A. D. Johnson, W. R. Gomes and

N. L. Vandemark, pp 2-57. NEW YORK:Academic Press

HARVEY S. C. (1966) : Effects of hormones on spermatogenesis in
the rat. Ph. D. Thesis.

Dep. of Anatomy McGill University Montreal, Can.

HAYASHIDA T. (1963) : Inhibition of spermiogenesis, prostate and seminal vesicle development in normal animals with antigonadotropic hormone serum
J. endocr. 26 75-83

HENNIG A. (1958) : Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie
ZEISS Werkschrift 6 78

HERLANT M. (1967) : Action de la gonadotropine FSH sur tube séminifère de la chauve souris hibernante
C.r.hebd.Séanc.Acad. Sci. Paris, Ser. D 264
2483-2486

HILSCHER W. (1970) : Kinetics of preaspermogenesis and spermatogenesis of the Wistar rat under normal and pathological conditions
Morph. aspects of Andrology 1 17-20

HILSCHER W. und H. B. MAKOSKY (1967): Histologische und autoradiographische Untersuchungen zur "Praespermato-genese" und Spermatogenese der Ratte
Z. Zellforsch. mikr. Anat. 86 327-350

HILSCHER W. und B. HILSCHER (1969): Autoradiographische Untersuchungen über die Kinetik der Spermatogenese der Wistarratte unter besonderer Berücksichtigung der Spermatocytogenese
Zschr. Zellforsch. 96 625-640

HILSCHER B., HILSCHER W. und G. GAUSS (1972): Autoradiographische Untersuchungen zur Kinetik der Prä-spermatogenese und Spermatogenese der Wistarratte
Zuchthyg. 7 1-14

HITZEMANN J. W. S. (1971): Effects of gonadotropins and testosterone on the testes of prepuberal mice
J. exp. zool. 178 369-376

HOCHEREAU DE REVIERS M. T., PELLETIER J. und M. M. DE REVIERS (1972):
Effect of hemicastration on young and adult male rats
Reprod. and Fert. 31 519-523

HUCKINS C. (1965): The initiation of spermatogenesis in the testis of the Wistar albino rat
Ph. D. Thesis McGill University, Montreal
(zitiert nach HILSCHER W., 1970)

JOHNSON B. H. und L. L. EWING (1971): FSH and the regulation
of testosterone secretion of rabbit testes
Science 173 635-637

KAR A. B., CHANDRA H. und V. D. KAMBOJ (1966): Effect of nonprimate
gonadotropins on the testis of prepuberal
rhesus monkey
Acta. biol., med. germ. 16 450-455

KALRA S. P. und M. R. N. PRASAD (1967): Effect of FSH and
testosterone propionate in immature rats
treated with clomiphene
Endocr. 81 965-975

KRAGT C. L. und M. GANONG (1968): Pituitary FSH content
in male at various ages
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 128 965-973

LACY D. (1967) : Die Samenkanälchen der Säuger
Endeavour 26 101-108

LEBLOND C. P. und Y. CLERMONT (1952): Spermiogenesis of rat,
mouse, hamster and guinea pig as revealed
by the "periodic acid-fuchsin sulfurous
acid technique"
Amer. J. Anat. 90 167-206

LEIDL W. (1968): Steuerung und Beeinflussung der Samen-
bildungsprozesse
Zschr. f. Tierzüchtung und Züchtungsbiologie
84 273-289

LEIDL W. und H. VAUPEL (1971): Der Einfluß eines Gestagens und
eines Oestrogens auf das Längenwachstum der
Tubuli seminiferi beim Zwergschwein
Zuchthyg. 6 119-123

LEIDL W., GASS G. H. und G. B. MARION (unveröffentlicht):
The effect of LH and FSH on the seminiferous
tubule in the immature rat

LEIDL W. und W. HANSEL (1973): Longitudinal growth of the
seminiferous tubules in the rats and its
hormonal control
Advances in the Biosciences 10 117-125

LIANG D. S. und M. D. LIANG (1970): Testicular hypertrophy
in rats
J. Reprod. Fert. 21 437-540

- LOHSTROH A. J. (1963): Effect of FSH and ICSH on spermatogenesis in Long-Evans rats hypophysectomized for six months
Acta endocr. Copenh. 43 592-601
- LOHSTROH A. J. (1969): Regulation by FSH and ICSH of reproductive function in the immature male rat
Endocr. 85 438-445
- LOHSTROH A. J., SQUIRE P. G. und C. H. LI (1958): Bioassay of ICSH in the hypophysectomized rat by the ventral prostate test
Endocr. 62 833-842
- LOHSTROH A. J., JOHNSON R. und C. W. JORDAN (1963): Effects of ovine gonadotropins and antiserum to ICSH on the testis of the hypophysectomized rat
Acta endocr. Copenh. 44 536-544
- MIYACHI Y., NIESCHLAG E. und M. B. LIPSETT (1973): The secretion of gonadotropins and testosterone by the neonatal male rat
Endocr. 92 1-4

- MOORE C. R. (1936): Responses of immature rat testes to gonadotropic agents
Am. J. A. nat. 59 63-88
- MUDRA A. (1958) : Statistische Methoden für landwirtschaftliche Versuche
Paul Parey Verlag Berlin und Hamburg
- MURPHY M. D. (1965): Sertoli cell stimulation following intratesticular injections of FSH in the hypophysectomized rat
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 118 1202
- NALBANDOV A. V., MEYER R. K. und W. McSHAN (1946): Effects of purified gonadotropins on the androgen secreting ability of testes of hypophysectomized rats
Endocr. 39 91-104
- NEUMANN F., STEINBECK W., ELGER W. und R. v. BERSWORDT-WALLRABE (1968): Hodenmorphologie und Funktion unter der Einwirkung von PMS und HCG bei gleichzeitiger Antiandrogenbehandlung
Acta Endocr. 57 639-648

- NISHIKAWA Y. (1959): Development of the testes and epididymides
and sexual maturity in stallions.
In : Studies on reproduction in Horses, p.p. 2-21
Japan Racing Assoc. Shiba Tamuracho Minatoku,
Tokyo
- NOVI A. und P. SABA (1968) : Development of rat testis
Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 32 316-326
- ODELL W. D., SWERDLOFF R. S., JACOBS H. S. und M. A. HESCOX (1973):
FSH induction for sensitivity to LH: one cause of
sexual maturation in the male rat
Endocr. 92 160-165
- OJEDA S. E. und V. D. RAMIREZ (1972): Plasma level of FSH and LH
in maturing rats : response to hemigonadectomy
Endocr. 90 466-472
- OKADA K. (1970) : Experimental study on the proliferation and the
maturation of germ cell Sertoli cell and Leydig
cell of the rat testis
Jap. J. Urol. 61 1146-1146
- ORTAVANT R. und M. COUROT (1967): Action des hormones gonadotropes
sur la lignée germinale mâle adulte
Archs. Anat. Microscop. Morph. Exp. 56 suppl 4
111-124

- ORTAVANT R., COURROT M. und M. M. de REVIERS (1969): Activités spécifiques des différentes FSH et LH sur le testicule des mammifères. In: La spécificité zoologique des hormones hypophysaires et de leurs activités
Colloques int. Cent. natn. Rech. Scient. 177
- OSMAN A. M. (1970): Clinical variations in testicular size of bulls older than two years
Zuchthygiene 5 181-190
- OSMAN A. M. und K. ZAKI (1965): Die Wachstumsrate der Fortpflanzungsorgane schwarzbunter Bullen
Dt. Tierärztl. Wschr. 72 34
- PINEDA M. H., LUEKER D. C., FAULKNER L. C. und M. L. HOPWOOD (1967): Atrophy of rabbit testes associated with production of antiserum to bovine LH
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 125 665-668
- PODANY I. (1966) : Testikularbiometrie - ein wichtiger Faktor bei der Auswahl männlicher Zuchttiere
Fortpfl. Haust. 2 209-214

QUADRI S. K., HARBERS L. H. und G. SPIES (1966): Inhibition
of spermatogenesis and ovulation in rabbits
with antiovine LH rabbit serum
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 123 809-814

RANDOLPH P. W., LOHSTROH A. J., GRATTAROLA R., SQUIRE P. G. und
C. H. LI (1959): Effect of ovine interstitial cell stimulating
hormone on spermatogenesis in the hypophysecto-
mized mouse
Endocr. 65 433-441

SIMPSON M. E. und H. M. EVANS (1946) : Comparison of the spermatogenic and androgenetic properties of testosterone propionate with those of pituitary ICSH in hypophysectomized 40 day old male rats
Endocr. 39 281-285

SIMPSON M. E. (1959) : Role of anterior pituitary gonadotropins in reproductive processes
In : Cole H. H. and P. T. Cupps, Reproduction in domestic animals Vol. I Academic Press, NEW YORK 1970.

SMITH P. E. (1930): Hypophysectomy and replacement therapy in the rat
Am. J. Anat. 45 205-256

SNEDECOR G. W. (1962): Statistical methods
Iowa State College Press

SNOOK R. B. (1964): Immunological and biological properties
of antiserum to bovine luteinizing hormone
Excerpta Med. Int. Cong. Series 161 398-402

STEELMAN St. und F. P. POHLEY (1953): Assay of the FSH based
on the augmentation with human chorion gonado-
tropine
Endocr. 53 604-616

STEINBERGER E. (1964): Initiation of spermatogenesis in vitro
Endocr. 74 788-789

STOLLA R. und W. LEIDL (1971): Quantitative Untersuchungen des
Hodenwachstums beim Bullen nach der Pubertät
Zbl. Vet. Med. A. 18 563-574

- STRÜBEL H. (1967) : Histometrische Untersuchungen am Hoden-interstitium von Stieren mit Störungen der Libido
Vet. Med. Diss. München
- SWERDLOFF R., WALSH P. C., JACOBS H. S. und W. D. ODELL (1971):
Serum LH and FSH during sexual maturation
in the male rat : effect of castration and
cryptorchidism
Endocr. 88 120-128
- TURNER P. C. und A. D. JOHNSON (1971): Effect of anti-FSH-serum on the reproductive organs of the male rat
Int. J. Fert. 16 169-176
- WAKABAYASHI T. (1965) : Influence of immunisation with LH upon the anterior pituitary gonad-system of rats and rabbits with special reference to histological changes and biosynthesis of LH and steroids
Endocr. 79 477-485
- WEBER E. (1972) : Grundriß der Biologischen Statistik
Gustav-Fischer Verlag Stuttgart

- WIDMAYER R. (1963) : Über postnatale Hodenentwicklung und Keimzellreifung bei der Maus
Z. mikr. anat. Forschung 70 215-241
- WOODS M. C. und M. E. SIMPSON (1961): Pituitary control of the testis of the hypophysectomized rat
Endocr. 69 91-112
- YASUDA M. und D. C. JOHNSON (1965) : Effects of exogenous androgen and gonadotropins on the testis and hypophyseal content of the immature male rat
Endocr. 76 1033-1040

Zum Schluß der vorliegenden Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. W. Leidl sehr herzlich für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung danken.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. R. Stolla für jederzeit gern gewährten Rat.

Für die Anfertigung der Schnitte und die Unterstützung bei der histometrischen Auswertung danke ich Frau S. Lauschner und Frau R. Haitchi. Für ihre Hilfe bei den statistischen Berechnungen möchte ich Frau C. Weyrauch meinen Dank aussprechen.

L E B E N S L A U F

Am 9. März 1948 wurde ich, Mechthild Grägel, als zweites Kind des Kaufmannes Johann Grägel und seiner Ehefrau Marianne, geborene Miller, in Laupheim (Wttbg.) geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in Unterlauchringen und wechselte dann in das staatliche Gymnasium in Waldshut Über, wo ich im Herbst 1966 mit dem Abitur abschloß.

Von 1966 bis 1972 studierte ich an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München und an der Tierärztlichen Hochschule in Wien. Das Staatsexamen bestand ich im Frühjahr 1972 in München. Mit vorliegender Arbeit habe ich im September 1972 begonnen.

